

MODELLSTUDIEN ZUR ENTWICKLUNG EINER NEUEN SYNTHESEMETHODE FÜR POLYCYCLISCHE TETRAMSÄURE-MAKROLACTAME

Vorgelegt von

Julia Stöckl

geboren in Weiden in der Oberpfalz

Dissertation zur Erlangung des Doktorgrades (Dr. rer. nat.)
der Fakultät für Biologie, Chemie und Geowissenschaften
der Universität Bayreuth

Bayreuth, 2017

Die vorliegende Arbeit wurde in der Zeit von April 2014 bis September 2017 in Bayreuth am Lehrstuhl für Organische Chemie I unter Betreuung von Herrn Professor Dr. Rainer Schobert angefertigt.

Vollständiger Abdruck der von der Fakultät für Biologie, Chemie und Geowissenschaften der Universität Bayreuth genehmigten Dissertation zur Erlangung des akademischen Grades einer Doktorin der Naturwissenschaften (Dr. rer. nat.).

Dissertation eingereicht am: 29.09.2017

Zulassung durch die Promotionskommission: 11.10.2017

Wissenschaftliches Kolloquium: 12.04.2018

Amtierender Dekan: Prof. Dr. Stefan Peiffer

Prüfungsausschuss:

Prof. Dr. Rainer Schobert (Gutachter)

Prof. Dr. Frank Hahn (Gutachter)

Prof. Dr. Peter Strohmriegl (Vorsitz)

Prof. Dr. Birgit Weber

Meinen Eltern

*„Zwei Dinge sind zu unserer Arbeit nötig:
Unermüdliche Ausdauer und die Bereitschaft,
etwas, in das man viel Zeit und Arbeit gesteckt hat,
wieder wegzuwerfen.“*

- **Albert Einstein**

Inhaltsverzeichnis

Abkürzungsverzeichnis	IX
Einleitung	1
Allgemeiner Teil	4
1. 3-Acyltetramsäuren	4
1.1 Struktur und Tautomerie.....	4
1.2 Synthesemethoden	7
2. Polycyclische Tetramsäure-Makrolactame	10
2.1 Vorkommen und Struktur.....	10
2.2 Aktivität.....	15
2.2.1 Cytotoxizität	15
2.2.2 Fungizität	19
2.2.3 Antibakterielle Wirkung	20
2.2.4 Weitere Aktivitäten.....	21
2.3 Biosynthese.....	22
2.4 Totalsynthesen von PTM.....	26
2.4.1 Ikarugamycin	26
2.4.2 Cylindramid	37
2.4.3 Aburatubolactam A.....	45
2.5 Teilsynthesen von PTM.....	49
2.5.1 Geodin A	49
2.5.2 Clifednamid A	50
3. Arbeiten der Gruppe Schobert: Entwicklung einer neuen Synthesestrategie für PTM	52

Spezieller Teil	57
1. Weiterführende Arbeiten am Modell nach Winterer	57
1.1 Optimierung der Synthese des Modellaldehyds	57
1.2 Weitere Kupplungsversuche	58
2. Rückkehr zum vorangegangenen Modell	63
2.1 Synthese über ein Bisylid	63
2.2 Synthese über ein Amidylid	69
2.3 Modifikation des Modells und Synthese via cis-selektiver Horner-Wadsworth- Emmons Reaktion	73
2.4 Kupplung der Bausteine durch direkte Amidierung.....	77
2.5 Neue Schutzgruppenstrategie zur Synthese des Modells	79
2.6 Festphasensynthese.....	89
3. Synthese von (2S, 3S)- β -Hydroxyornithin	93
Zusammenfassung und Ausblick	99
1. Zusammenfassung	99
2. Ausblick.....	104
2.1 Einführung der Tetramsäureeinheit nach Lacey-Dieckmann	104
2.2 Neuerlicher Ansatz über polymergebundenes Ketenylidentriphenylphosphoran	105
Summary and outlook	107
1. Summary.....	107
2. Outlook	112
2.1 Introduction of the tetramic acid moiety via Lacey-Dieckmann	112
2.2 New approach via polymer bound ketenylidene triphenyl phosphorane	113
Experimenteller Teil	115
1. Materialien und Methoden.....	115

2. Synthesevorschriften	118
2.1 Synthese von Ketenylditriphenylphosphoran (26)	118
2.2 Synthese und Modifikation des Modellaldehyds	120
2.2.1 2-Allylcyclohexan-1-on (273)	120
2.2.2 (Methoxymethyl)triphenylphosphoniumchlorid (274)	122
2.2.3 1-Allyl-2-(methoxymethylen)cyclohexan (275)	123
2.2.4 <i>trans</i> -2-Allylcyclohexan-1-carbaldehyd (276)	124
2.2.5 <i>trans</i> -2-(2-Allylcyclohexyl)-1,3-dioxolan (271)	125
2.2.6 <i>trans</i> -3-(2-(1,3-Dioxolan-2-yl)cyclohexyl)propan-1,2-diol (277)	127
2.2.7 <i>trans</i> -2-(2-(1,3-Dioxolan-2-yl)cyclohexyl)acetaldehyd (266)	128
2.2.8 Methyl-2-(diphenoxyphosphoryl)acetat (318)	129
2.2.9 <i>trans</i> -Methyl-(<i>Z</i>)-4-(2-(1,3-dioxolan-2-yl)cyclohexyl)but-2-enoat (319)...	130
2.2.10 <i>trans</i> -(<i>Z</i>)-4-(2-(1,3-Dioxolan-2-yl)cyclohexyl)but-2-ensäure (320) ...	131
2.3 9-BBN-Route	133
2.3.1 9-BBN-geschütztes Ornithin-Hydrochlorid (307)	133
2.3.2 (<i>Z</i>)-4-(2-(1,3-Dioxolan-2-yl)cyclohexyl)-N-(3-((1 <i>R</i> ,4' <i>S</i> ,5 <i>S</i>)-5'-oxo-9 <i>l</i> 4-bora- spiro[bicyclo[3.3.1]nonan-9,2'-[1,3,2]oxazaborolidin]-4'-yl)propyl)but-2-enamid (321)	134
2.4. Synthese und Kupplung des voll geschützten Ornithins	136
2.4.1 Methyl-(<i>S</i>)-5-(((benzyloxy)carbonyl)amino)-2-((<i>tert</i> -butoxycarbonyl)amino)- pentanoat (333)	136
2.4.2 Methyl-(<i>S</i>)-5-((<i>Z</i>)-4-((1 <i>S</i> ,2 <i>R</i>)-2-(1,3-dioxolan-2-yl)cyclohexyl)but-2-enamido)- 2-((<i>tert</i> -butoxycarbonyl)amino)pentanoat (330)	137
2.4.3 (<i>S</i>)-5-((<i>Z</i>)-4-((1 <i>S</i> ,2 <i>R</i>)-2-(1,3-Dioxolan-2-yl)cyclohexyl)but-2-enamido)-2- ((<i>tert</i> -butoxycarbonyl)amino)pentanoensäure (322)	139
2.4.4 <i>tert</i> -Butyl-2-(3-((<i>Z</i>)-4-((1 <i>S</i> ,2 <i>R</i>)-2-(1,3-dioxolan-2-yl)cyclohexyl)but-2-en- amido)propyl)-3,5-dioxopyrrolidin-1-carboxylat (323)	140

2.5 Synthese von β -Hydroxyornithin	142
2.5.1 Boc-Route analog der Literatur	142
2.5.1.1 <i>tert</i> -Butyl-(3-hydroxypropyl)carbammat (343)	142
2.5.1.2 <i>tert</i> -Butyl-(3-oxopropyl)carbammat (164)	143
2.5.1.3 Methyl-(E)-5-((<i>tert</i> -butoxycarbonyl)amino)pent-2-enoat (165)	144
2.5.1.4 Methyl-(2R,3S)-5-((<i>tert</i> -butoxycarbonyl)amino)-2,3-dihydroxypentanoat (166)	145
2.5.1.5 Methyl-(2R,3S)-5-((<i>tert</i> -butoxycarbonyl)amino)-3-hydroxy-2-(((4-nitrophenyl)sulfonyl)oxy)pentanoat (167)	146
2.5.1.6 Methyl-(2S,3S)-2-azido-5-((<i>tert</i> -butoxycarbonyl)amino)-3-hydroxypentanoat (168).....	147
2.5.2 Cbz-Route.....	148
2.5.2.1 Benzyl-(3-hydroxypropyl)carbammat (345)	148
2.5.2.2 Benzyl-(3-oxopropyl)carbammat (346).....	149
2.5.2.3 Methyl-(E)-5-(((benzyloxy)carbonyl)amino)pent-2-enoat (347)	150
2.5.2.4 Methyl-(2R,3S)-5-(((benzyloxy)carbonyl)amino)-2,3-dihydroxypentanoat (348)	151
2.5.2.5 <i>rac</i> -Methyl-5-(((benzyloxy)carbonyl)amino)-2,3-dihydroxypentanoat (358)	153
2.5.2.6 Methyl-(2R,3S)-5-(((benzyloxy)carbonyl)amino)-3-hydroxy-2-(((4-nitrophenyl)sulfonyl)oxy)pentanoat (349)	154
2.5.2.7 <i>rac</i> -Methyl-5-(((benzyloxy)carbonyl)amino)-3-hydroxy-2-(((4-nitrophenyl)sulfonyl)oxy)pentanoat (359).....	156
2.5.2.8 Methyl-(2S,3S)-2-azido-5-(((benzyloxy)carbonyl)amino)-3-hydroxypentanoat (350).....	157
2.5.2.9 <i>rac</i> -Methyl-2-azido-5-(((benzyloxy)carbonyl)amino)-3-hydroxypentanoat (360)	158

2.5.2.10 Methyl-(2S,3S)-2-azido-5-(((benzyloxy)carbonyl)amino)-3-((triisopropylsilyl)oxy)pentanoat (351)	160
2.5.2.11 <i>rac</i> -Methyl-2-azido-5-(((benzyloxy)carbonyl)amino)-3-((triisopropylsilyl)oxy)pentanoat (375)	161
2.5.2.12 Methyl-(2S,3S)-2-amino-5-(((benzyloxy)carbonyl)amino)-3-((triisopropylsilyl)oxy)pentanoat (353)	163
2.5.2.13 <i>rac</i> -Methyl-2-amino-5-(((benzyloxy)carbonyl)amino)-3-((triisopropylsilyl)oxy)pentanoat (361)	164
2.5.2.14 Methyl-(2S,3S)-5-(((benzyloxy)carbonyl)amino)-2-((<i>tert</i> -butoxycarbonyl)amino)-3-((triisopropylsilyl)oxy)pentanoat (354).....	166
2.5.2.15 Methyl-(2S,3S)-5-(((benzyloxy)carbonyl)amino)-2-((<i>tert</i> -butoxycarbonyl)amino)-3-((triisopropylsilyl)oxy)pentanoat (362).....	167
2.6 Synthese von polymergebundenem Ketenylditriphenylphosphoran (26a) und Umsatz zum 3-Acylid.....	168
2.6.1 Polymergebundenes Carbobenzyloxymethyltriphenylphosphoniumbromid (340)	168
2.6.2 Polymergebundenes Ketenylditriphenylphosphoran (26a).....	169
2.6.3 Polymergebundenes <i>tert</i> -Butyl-(1,3-dioxolan-2-yl)cyclohexyl)but-2-enamido)propyl)-4-(1-hydroxy-2-(triphenylphosphanyliden)ethyliden)-3,5-dioxopyrrolidin-1-carboxylat (341).....	170
Literaturverzeichnis	171
Danksagung.....	179
(Eidesstattliche) Versicherungen und Erklärungen	181

Abkürzungsverzeichnis

18-C-6	[18]-Krone-6
9-BBN	9-Borabicyclo[3.3.1]nonan
Abb.	Abbildung
abs.	absolutiert
Ac	Acetyl
AD	Asymmetrische Dihydroxylierung
AIBN	Azobis(isobutyronitril)
Alloc	Allyloxycarbonyl
ATP	Adenosintriphosphat
BHT	Butylhydroxytoluol
Boc	<i>tert</i> -Butyloxycarbonyl
Bu	Butyl
Bzl	Benzyl
Cbz	Benzyloxycarbonyl
CD-4	<i>cluster of differentiation 4</i>
CoA	Coenzym A
Cp	Cyclopentadienyl
Cy	Cyclohexyl

d	Tag(e)
dba	Dibenzalacetone
DBU	1,8-Diazabicyclo[5.4.0]undec-7-en
DCC	Dicyclohexylcarbodiimid
DCE	1,2-Dichlorethen
DEAD	Diethylazodicarboxylat
DEPC	Diethylpyrocarbonat
DIBAL	Diisobutylaluminiumhydrid
DIEA	Diethylamin
DIPEA	Diisopropylethylamin
DMAP	4-(Dimethylamino)-pyridin
DMB	3,4-Dimethoxybenzyl
DME	1,2-Dimethoxyethan
DMF	Dimethylformamid
DMP	Dess-Martin-Periodinan
DMPU	Dimethylpropylenharnstoff
DMSO	Dimethylsulfoxid
DNA	<i>deoxyribonucleic acid</i>
EDA	Ethylendiamin

EDC	1-Ethyl-3-(3-dimethylaminopropyl)carbodiimid
EDTA	Ethylendiamintetraessigsäure
<i>ee</i>	Enantiomerenüberschuss
eq	Äquivalent(e)
Et	Ethyl
FAD	Flavin-Adenin-Dinukleotid
Fmoc	Fluorenylmethoxycarbonyl
h	Stunde(n)
HBTU	2-(1H-benzotriazol-1-yl)-1,1,3,3-tetramethyluronium- hexafluorophosphat
HIV	Humanes Immundefizienz-Virus
HMDS	Hexamethyldisilazan
HMPA	Hexamethylphosphorsäuretriamid
HPLC	<i>high performance liquid chromatography</i>
HSAF	<i>heat-stable antifungal factor</i>
HWE	Horner-Wadsworth-Emmons
IBCF	Isobutylchlorformiat
IBX	2-Iodoxybenzoesäure
IC ₅₀	mittlere inhibitorische Konzentration

iPKS	iterative Polyketidsynthase
L	Ligand
LAH	Lithiumaluminiumhydrid
LD ₉₉	sicher letale Dosis
LDA	Lithiumdiisopropylamid
LDL	<i>low-density</i> Lipoprotein
LM	Lösungsmittel
M	Metallion
<i>m</i> -CPBA	<i>meta</i> -Chlorperbenzoesäure
Me	Methyl
MRSA	Methicillin-resistenter <i>Staphylococcus aureus</i>
MS	Molsieb
MIC	minimale Hemm-Konzentration
MPO	4-Methoxypyridin- <i>N</i> -oxid
<i>n</i> -	<i>normal</i> -
NADP	Nicotinsäureamid-Adenin-Dinukleotid-Phosphat
NMM	<i>N</i> -Methylmorpholin
NMO	<i>N</i> -Methylmorpholin- <i>N</i> -oxid
NMP	<i>N</i> -Methyl-2-pyrrolidon

NMR	<i>nuclear magnetic resonance</i>
NRPS	nonribosomale Peptidsynthetase
Ns	Nitrobenzylsulfonyl
<i>p</i> -	<i>para</i> -
PDC	<i>Pyridiniumdichromat</i>
PCC	Pyridiniumchlorochromat
PCR	<i>polymerase chain reaction</i>
Ph	<i>Phenyl</i>
Piv	Pivaloyl
PPA	Polyphosphorsäure
PPTS	Pyridinium <i>para</i> -toluolsulfonat
PS	Polystyrol
PTM	Polycyclische Tetramsäure-Makrolactame
quant.	quantitativ
RF	Rückfluss
RNA	<i>ribonucleic acid</i>
ROS	<i>reactive oxygen species</i>
RP	<i>reversed phase</i>
RT	Raumtemperatur

Suc	Succinimid
t	Zeit
TBAF	Tetrabutylammoniumfluorid
TBDPS	<i>tert</i> -Butyldiphenylsilyl
TBS	<i>tert</i> -Butyldimethylsilyl
<i>t</i> -Bu	<i>tert</i> -Butyl
Tf	Trifluoromethansulfonat
TFA	Trifluoressigsäure
THF	Tetrahydrofuran
TIPS	Triisopropylsilyl
TMEDA	N,N,N',N'-Tetramethylethylendiamin
TMS	Trimethylsilyl
TMSE	Trimethylsilylethyl
TPAP	Tetrapropylammoniumperruthenat
Ts	Toluolsulfon
vgl.	vergleiche
wt%	Massenprozent

Einleitung

Die Verleihung des Nobelpreises für Physiologie oder Medizin an die Forscher Campbell, und Ōmura für die Entdeckung von Avermectin (**1**), sowie Tu für Artemisinin (**2**) im Jahr 2015 machte die Öffentlichkeit auf die Bedeutung von Naturstoffen als Medikamente und deren Leitstrukturen aufmerksam.^[1] Beide Wirkstoffe sind natürlichen Ursprungs: Avermectin B1a (**1**) wurde durch Fermentation der Actinobakterien *Streptomyces avermitilis* gewonnen und wird als Antiparasitikum angewandt.^[2] Artemisinin (**2**) wurde aus dem Einjährigen Beifuß (*Artemisia annua*) isoliert und wird gegen den Malaria-Erreger *Plasmodium falciparum* eingesetzt.^[3]

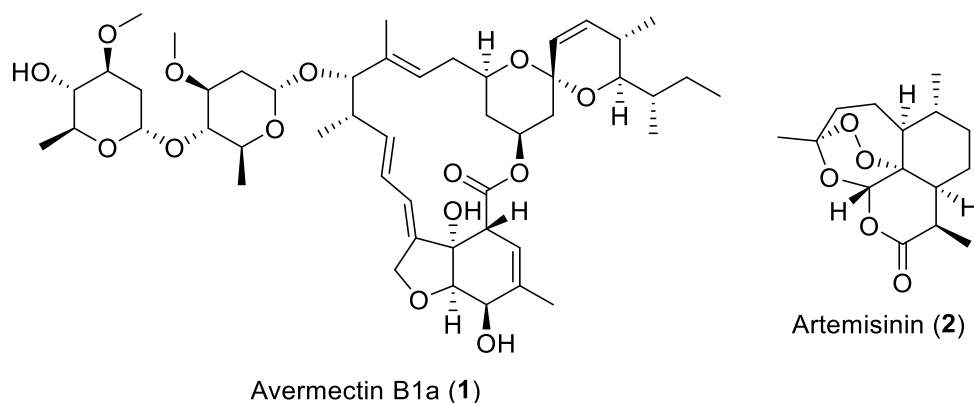


Abbildung 1: Strukturen von Avermectin B1a (**1**) und Artemisinin (**2**).

Die Wichtigkeit natürlich vorkommender Substanzen für die Medizin verdeutlicht sich bei Betrachtung der Gesamtheit neu zugelassener Medikamente von 1981 bis 2014. Sie sind zur besseren Übersicht in Abbildung 2 als Diagramm dargestellt.

Zwar erscheint der Anteil nicht modifizierter Naturstoffe mit 5% relativ klein, jedoch beträgt der von Naturstoff-Derivaten beachtliche 21%. Werden noch synthetisch hergestellte Wirkstoffe hinzugezählt, deren Pharmakophor natürlicher Herkunft ist, lässt sich sagen, dass insgesamt 40% aller im genannten Zeitraum neu zugelassenen Medikamente Naturstoffe oder naturstoffabgeleitet sind. Hinzu kommen die biologischen Makromoleküle. Bei ihnen handelt es sich um Peptide oder Proteine, welche entweder durch Isolation aus einem Organismus gewonnen, oder biotechnologisch in einem Ersatzwirt hergestellt werden. Ihr Anteil beträgt 16%. Ebenso hinzuzählen lassen sich die

Impfstoffe mit 6%. Die restlichen 38% sind rein synthetische Wirkstoffe. Sie werden hauptsächlich durch Screening großer Substanzbibliotheken entdeckt.^[4]

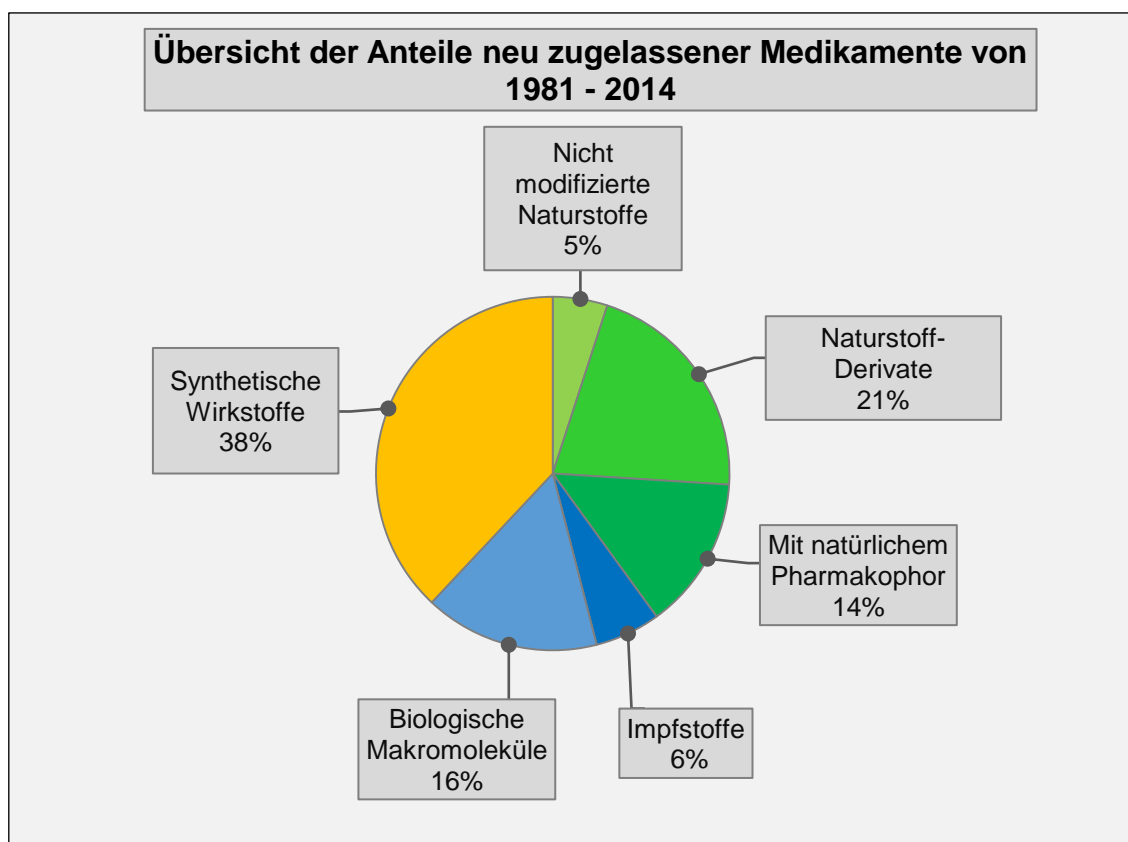
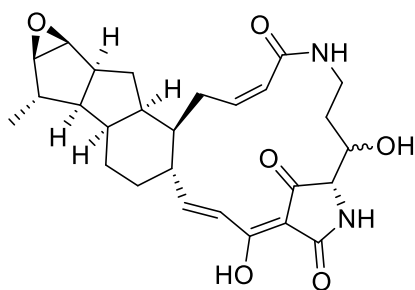


Abbildung 2: Anteile der neu zugelassenen Medikamente von 1981 – 2014.^[4]

Eine Gruppe von Naturstoffen, welche aufgrund ihrer Aktivität Potential als zukünftige Medikamente besitzen, sind die polycyclischen Tetransäure-Makrolactame (PTM). Seit der Entdeckung der ersten Derivate in den siebziger Jahren ist ihre Zahl inzwischen beachtlich gestiegen. Da die meisten von ihnen besonders in Cytotoxizitäts- und Fungizitätstests gut abschneiden, ist auch das wissenschaftliche Interesse an ihnen zusehends gewachsen. PTM sind nur in sehr kleinen Mengen aus ihrer natürlichen Quelle isolierbar. So beinhaltet der Schwamm *Discodermia dissoluta* beispielsweise lediglich 0,1% des PTMs Discodermid (**3**).^[5] Gezielte Zucht- und Vermehrungsversuche des Schwamms führten zwar zu einem Zuwachs der Biomasse, jedoch nicht einem weiteren Anstieg des Gehalts an **3**.^[6] Ein synthetischer Zugang zu **3** und seinen zahlreichen Derivaten ist also unerlässlich, um ausführliche Studien zu ermöglichen. Dann sind auch Optimierungen der Struktur denkbar, um beispielsweise die oft zu hohe Toxizität bei

beibehaltener Wirkung zu senken, Nebenwirkungen zu unterdrücken, oder die Struktur auf ihren wirksamen Teil zu vereinfachen und so nach und nach ein neues Medikament zu erschaffen.



Discodermid (3)

Abbildung 3: Struktur von Discodermid (3).

Diese Arbeit beschäftigt sich mit Modellstudien zur Entwicklung einer neuen Synthesestrategie für polycyclische Tetramsäure-Makrolactame. Discodermid (3) und seine Strukturanaloga sollten dabei als Vorlage dienen und die Arbeit von Dr. Markus Winterer^[7] auf diesem Gebiet fortgeführt werden.

Allgemeiner Teil

1. 3-Acyltetramsäuren

1.1 Struktur und Tautomerie

Betrachtet man die Gesamtheit der bisher bekannten Naturstoffe, die ein Tetramsäuremotiv (Pyrrolidin-2,4-dion, Abb. 4, rot) enthalten, so findet man besonders häufig die 3-acylierten Derivate (Abb. 2, blau). 3-Acyltetramsäuren werden von einer Vielzahl mariner und an Land lebender Organismen produziert. Pharmakologisch sind diese Naturstoffe aufgrund ihres breiten Wirkungsspektrums hochinteressant. Während die Tirandamycine A und B (**4**, **5**)^[8] zum Beispiel als Inhibitoren bakterieller DNA-gesteuerter RNA-Polymerasen fungieren, wirkt Penicillenol A1 (**6**)^[9] cytotoxisch. Tenuazonsäure (**7**)^[10] besitzt eine antivirale und antitumorale Aktivität. Der Makrocyclus Macrocidin A (**8**)^[11] dagegen weist herbizide Wirkung auf. Streptolydigin (**9**)^[8a, 12] ist ein Inhibitor bakterieller RNA-Polymerasen und das Derivat Sch213766 (**10**)^[13] besitzt eine anti-HIV Aktivität.

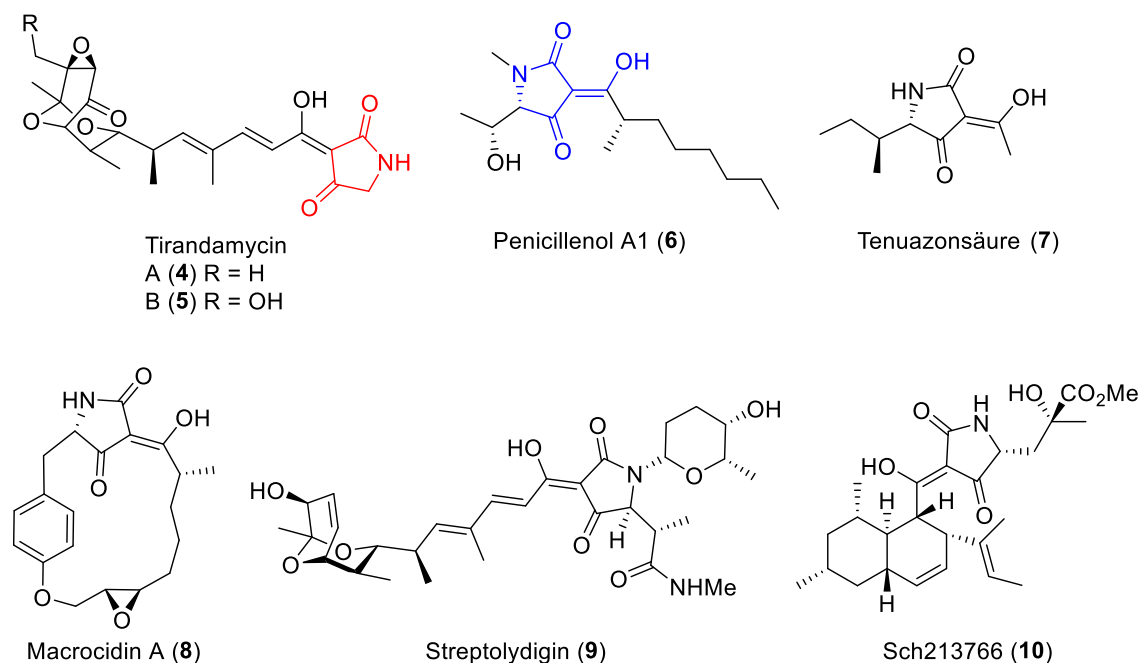
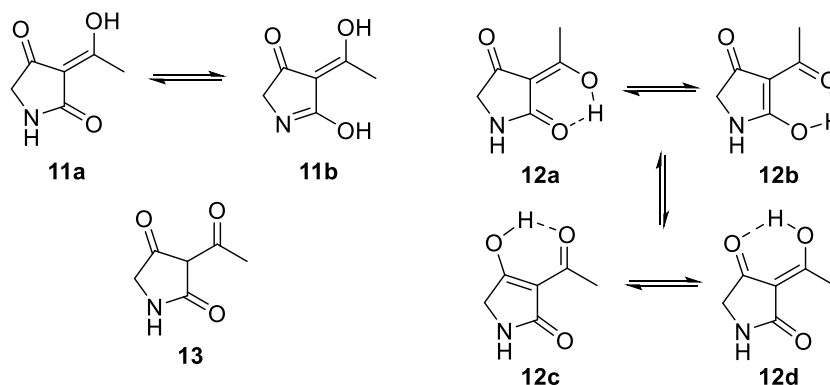


Abbildung 4: Strukturvielfalt von 3-Acyltetramsäuren.

3-Acyltetramsäuren können als verschiedene Tautomere vorliegen, welche sich mehr oder weniger schnell ineinander umwandeln. Daher stellen sie spektroskopisch eine

Herausforderung dar. Prinzipiell können 3-Acyltetramsäuren sowohl eine Amid-Imin-Tautomerie (Schema 1, **11a/b**), als auch eine Enol-Enol-Tautomerie (Schema 1, **12a-d**) aufweisen. Erstere ist in Lösung nicht zu beobachten, da die Amidform (**11a**) gegenüber der Iminform (**11b**) energetisch deutlich begünstigt ist. Die ebenfalls denkbare Trioxo-Form (**13**) ist in Lösung nicht detektierbar, da sie energetisch wesentlich ungünstiger ist als die Enolformen (**12a – d**). Diese liegen in komplexen Gleichgewichten vor. Die Enolformen (**12a – d**) enthalten einen Chelatring mit einer stabilen, intramolekularen Wasserstoffbrückenbindung und sind in *endo*- und *exo*-Enolformen zu unterscheiden. Bei den *endo*-Enolen (**12b**, **12c**) befindet sich die OH-Gruppe innerhalb des Tetramsäureringsystems und wird durch eine Wasserstoffbrückenbindung mit dem außerhalb des Rings liegenden Keton stabilisiert. Diese Tautomere sind weniger stabil als die *exo*-Enolformen (**12a**, **12d**), bei denen die OH-Gruppe außerhalb des Tetramsäureringsystems liegt. Von den beiden *exo*-Enol-Tautomeren ist wiederum die Form mit Beteiligung des Lactams an der Wasserstoffbrückenbindung (**12a**) am stabilsten. Die Umwandlung der internen Tautomeren **12a** nach **12b**, sowie **12c** nach **12d** verläuft schnell, während die Umwandlung der Tautomere **12a/b** nach **12c/d** langsamer von Statten geht.^[14]



Schema 1: Tautomerie von 3-Acyltetramsäuren.

3-Acyltetramsäuren besitzen einen pKs-Wert im Bereich von 3.0 – 3.5 und die Fähigkeit, verschiedene Metalle zu chelatisieren (Abb.3, **14a/b**). Aufgrund der Tatsache, dass viele Vertreter der Klasse als ihre Metallkomplexe isoliert wurden, kann darauf geschlossen werden, dass diese Chelatisierung maßgeblich zur Stabilität der Verbindungen in ihrem natürlichen Umfeld beiträgt. Ein Vertreter solcher Tetramsäure-Metallchelate ist zum Beispiel Magnesidin A (**15**), welches als dimerer Magnesium-Chelatkomplex vorliegt.^[15]

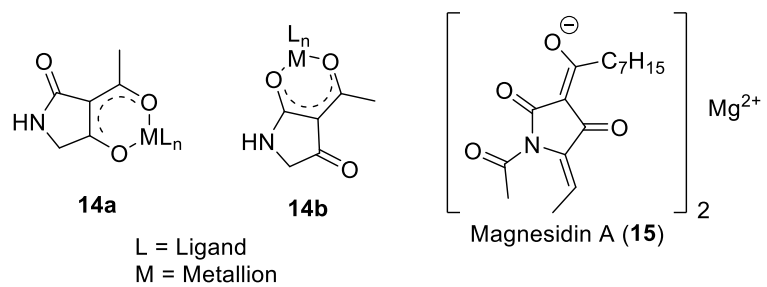
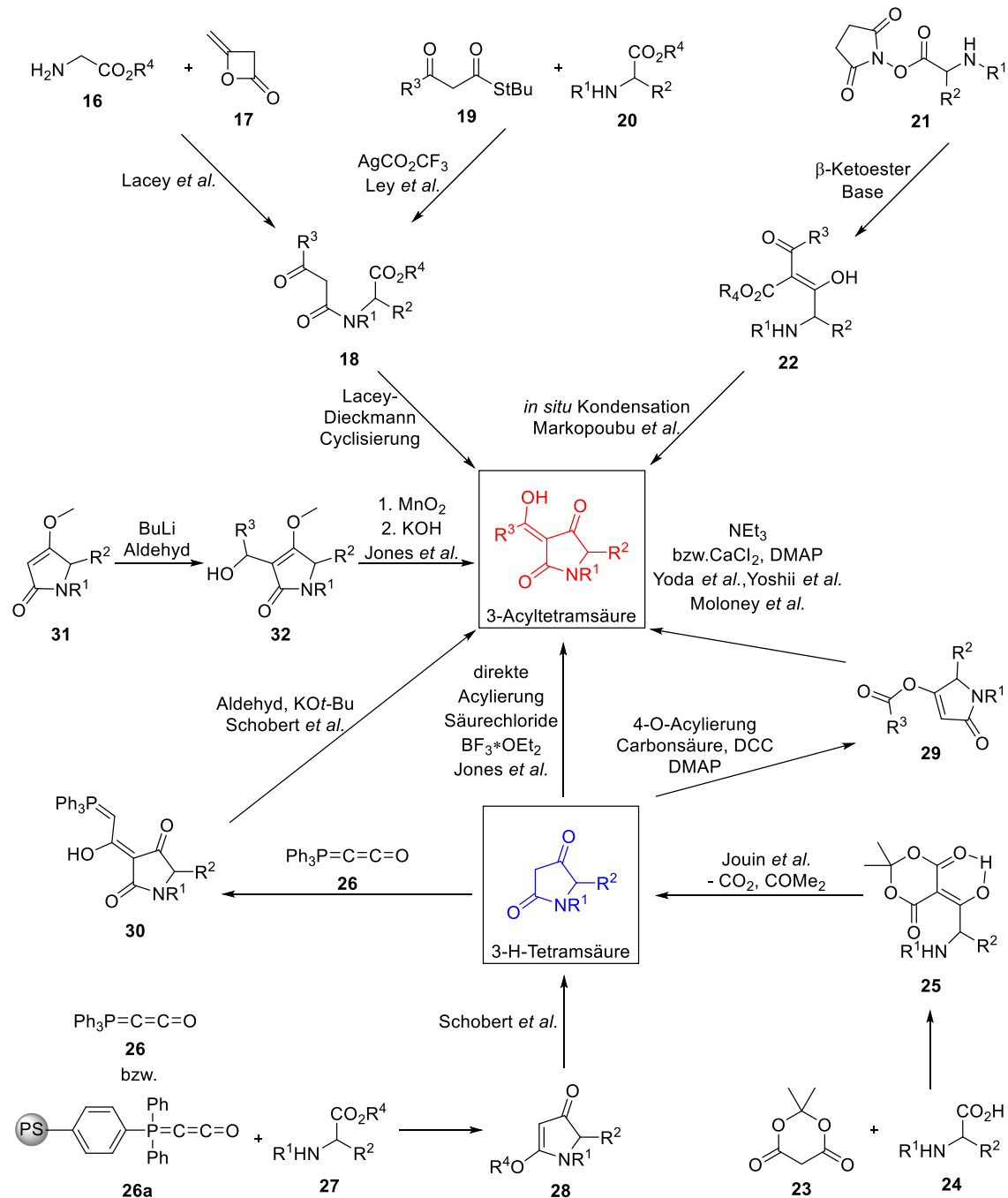


Abbildung 5: Metallchelate von 3-Acyltetramsäuren.

1.2 Synthesemethoden

Seit dem Erwachen des wissenschaftlichen Interesses für die Darstellung von 3-Acyltetramsäuren wurden zahlreiche Synthesemethoden derselben etabliert. Die gängigsten Varianten sind in Schema 2 zusammengefasst.



Schema 2: Zusammenfassung der gängigsten Synthesemethoden für 3-Acyltetramsäuren.

Eine der am weitesten verbreiteten Methoden ist die Synthese via Lacey-Dieckmann-Cyclisierung. Sie beinhaltet ursprünglich die Kondensation eines α -Aminoesters (**16**) mit Diketen (**17**) zum N-Acetoacetyl- α -aminoester (**18**), welcher durch Natriumethoxid zum 3-Acyltetramring cyclisiert wird.^[16] Flexibler wurde diese Methode durch die Variante von Ley *et al.*, bei der β -Keto-*tert*-butylthioester (**19**) zum Einsatz kommen. In Gegenwart von Silbertrifluoroacetat reagieren sie mit einer Aminosäure (**20**) zum entsprechenden Ketoamid (**18**). Cyclisierung unter basischen Bedingungen liefert die 3-Acyltetramsäure.^[17]

Markopoulou *et al.* entwickelten eine Synthese aus N-Hydroxysuccinimid-Aminosäureestern (**21**). Sie werden mit β -Ketoestern zu den C-acylierten Intermediaten **22** umgesetzt. Diese cyclisieren *in situ* durch eine intramolekulare Kondensations-Reaktion zu 3-substituierten N-Alkoxycarbonyl-Tetramsäuren.^[18]

Ein anderer Ansatz ist die Synthese der 3-H-Tetramsäure (Schema 2, blau) mit nachfolgender Acylierung. Die gängigste Methode zur Darstellung des 3-H-Tetramsäuremotivs ist die nach Jouin *et al.* Hierbei wird Meldrumsäure (**23**) mit einer N-geschützten Aminosäure (**24**) zum Addukt **25** umgesetzt. Diese Intermediate lagern unter Decarboxylierung und Abspaltung von Aceton zu 3-H-Tetramsäuren um.^[19]

Eine weitere Methode zur Synthese von Tetramaten ist die Reaktion des kumulierten Phosphorylids $\text{Ph}_3\text{P}=\text{C}=\text{C}=\text{O}$ (**26**) mit einem Aminosäureester (**27**) nach Schobert *et al.*^[20] Es handelt sich um eine Domino-Additions intramolekulare Wittig-Olefinierung, bei der 4-O-Tetramsäureester (**28**) erhalten werden, die zu den 3-H-Tetramsäuren entschützt werden können. Hierbei kann das Ylid **26** auch gebunden an ein Polystyrolharz (**26a**) zum Einsatz kommen, um die oft problematische Entfernung des Nebenprodukts $\text{Ph}_3\text{P}=\text{O}$ zu erleichtern.^[21]

Für die anschließende Acylierung der 3-H-Tetramsäure sind zahlreiche Methoden bekannt. Jones *et al.* beschreiben die direkte Acylierung mit Säurechloriden und anschließender Methanolyse der Komplexe. Als Lewis-Säure liefert BF_3 -Etherat die besten Ergebnisse und bringt den Vorteil mit sich, dass die BF_2 -Komplexe der synthetisierten Tetramsäuren häufig leichter aufzureinigen sind als ihre freien Derivate.^[22]

Nach Yoshii *et al.* wird die 3-H-Tetramsäure zunächst mit einer Carbonsäure unter den Bedingungen der Steglich-Hassner Veresterung 4-O-acyliert (**29**). Es folgt eine basenvermittelte Umlagerung zur 3-Acylverbindung.^[23] Die häufig auftretende Racemisierung konnte nach Yoda *et al.* durch Ersatz der zur Umlagerung verwendeten Base durch DMAP und CaCl_2 unterdrückt und die 4-O- zu C-3-Umlagerung beschleunigt werden.^[24]

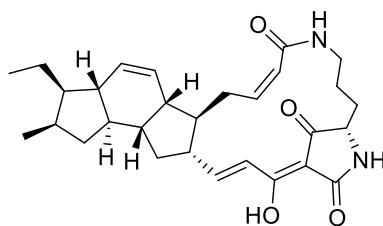
Nicht außer Acht zu lassen ist die Acylierung durch den Einsatz des kumulierten Phosphorylids $\text{Ph}_3\text{P}=\text{C}=\text{C}=\text{O}$ (**26**) nach Schobert *et al.* Ylid **26** addiert an 3-H-Tetramsäuren und liefert das korrespondierende Phosphorylid **30**. Diese Verbindungen liegen als Mischung der Ylid- und Betainform vor und sind unreaktiv gegenüber Aldehyden. Erst durch Zugabe von $\text{KO}t\text{-Bu}$ können sie durch Deprotonierung aktiviert und zur Reaktion gebracht werden. Es wird vermutet, dass eine Komplexierung des Kaliumions hierbei eine Rolle spielt.^[25]

Jones *et al.* beschreiben außerdem die Synthese über die Metallierung am C-3 des 4-O-Methylesters von Tetramsäuren (**31**). Das Vinyl-Lithium-Derivat wird mit Aldehyden zum Hydroxy-Addukt **32** umgesetzt. Dieses wird mit MnO_2 zum Keton oxidiert und basisch zur 3-Acyltetramsäure hydrolysiert.^[26]

2. Polycyclische Tetransäure-Makrolactame

2.1 Vorkommen und Struktur

1972 stießen Jomon *et al.* auf der Suche nach neuen Antiprotozoika in einer Kultur der Actinobakterien *Streptomyces phaeochromogenes* auf die hochaktive Verbindung Ikarugamycin (**33**).^[27]



Ikarugamycin (**33**)

Abbildung 6: Struktur von Ikarugamycin (**33**).

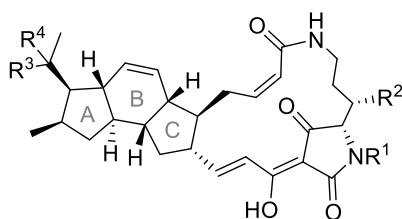
Sie stellte den ersten Vertreter der rapide wachsenden Familie der polycyclischen Tetransäure-Makrolactame (PTM) dar. Die Sekundärmetaboliten konnten bisher hauptsächlich aus Bakterien,^[27-28] aber auch marinen Schwämmen^[5, 29] isoliert werden. PTM bestehen aus einer von Ornithin abgeleiteten 3-Acyltetransäure-Einheit, welche in ein Makrolactam-Ringsystem eingebunden ist. Direkt an dieses angeknüpft ist meist ein Satz zwei oder drei vier- bis sechsgliedriger Kohlenstoffringe. Diese komplexe Struktur bedingt die hohe Diversität der PTM. Zur besseren Übersicht werden die bisher bekannten PTM hier nach der Konfiguration ihres bi- oder tricyclischen Ringsystems in vier Gruppen eingeteilt. Die erste umfasst diejenigen PTM, welche ein tricyclisches System (A/B/C) mit der Konfiguration 5/6/5 aufweisen. Die zweite Gruppe jene, deren A/B/C-Ringsystem nach einem 5/5/6-Schema konfiguriert ist. PTM mit einem bicyclischen System (A/B) werden in der dritten Gruppe zusammengefasst und die vierte Gruppe beinhaltet die wenigen Ausnahmen.

2.1.1 PTM mit 5/6/5-Ringsystem

Die bereits genannte Verbindung Ikarugamycin (**33**)^[30] zählt zur ersten Gruppe. Hierzu gehören deren ebenfalls nach einem 5/6/5-Schema aufgebauten Derivate

28-N-Methylikarugamycin (**34**) und 30-Oxo-28-N-methylikarugamycin (**35**).^[28c] Außerdem die Clifednamide (**36**, **37**)^[28f], Butremycin (**38**)^[28j], sowie die Capsimycine (**39** – **45**).^[28e, 28g] Den bisher einzigen Vertreter dieser Klasse, bei dem beide Doppelbindungen *trans*-konfiguriert sind, stellt Isoikarugamycin (**46**) dar.^[28c]

Bis auf Butremycin (**38**), welches aus Bakterien der Gattung *Micromonospora*^[28j] isoliert wurde, handelt es sich bei den restlichen PTM dieser Gruppe um Sekundärmetaboliten von Bakterien der Gattung *Streptomyces*.^[27, 28c, 28e-g]



Ikarugamycin (**33**) $R^1 = R^2 = R^3 = R^4 = H$

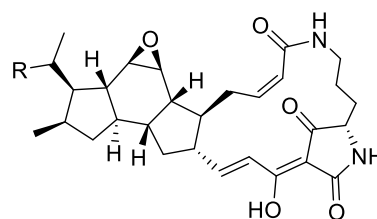
28-N-Methylikarugamycin (**34**) $R^1 = Me; R^2 = R^3 = R^4 = H$

30-Oxo-28-N-methylikarugamycin (**35**) $R^1 = Me; R^2 = H; R^3 = R^4 = O$

Clifednamid A (**36**) $R^1 = R^2 = H; R^3 = R^4 = O$

Clifednamid B (**37**) $R^1 = H; R^2 = OH; R^3 = R^4 = O$

Butremycin (**38**) $R^1 = H; R^2 = OH; R^3 = R^4 = H$

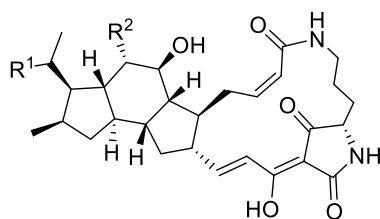


Capsimycin

A (**39**) $R = OCH_3$

B/Ikarugamycin Epoxid (**40**) $R = H$

G (**41**) $R = OH$



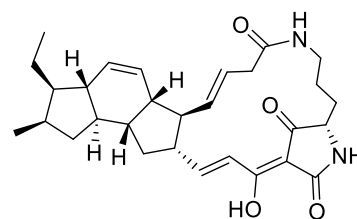
Capsimycin

C (**42**) $R^1 = H; R^2 = OH$

D (**43**) $R^1 = H; R^2 = Cl$

E (**44**) $R^1 = OCH_3; R^2 = OMe$

F (**45**) $R^1 = H; R^2 = OMe$



Isoikarugamycin (**46**)

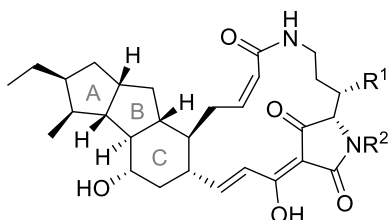
Abbildung 7: Bisher bekannte PTM mit 5/6/5-Ringsystem.

2.1.2 PTM mit 5/5/6-Ringsystem

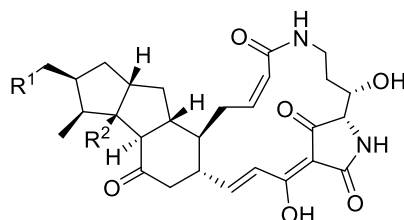
Ebenso häufig findet man eine 5/5/6-Konfiguration bei PTM. Diesen Aufbau besitzen HSAF (*heat-stable antifungal factor*, **47**)^[28b] und dessen Derivate 3-deOH-HSAF (**48**)^[28q] und Lysobacteramid B (**49**).^[28k] Maltophilin (**50**)^[28d], die Frontalamide A und B (**51**,

52)^[28i], sowie die Pactamide A, B, D und F (**53** - **56**).^[28o] Die Xanthobaccine A - C (**57** - **59**)^[28a] und Discodermid (**3**)^[5] sind weitere Vertreter.

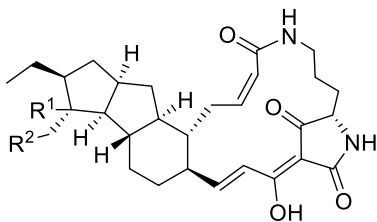
Während HSAF (**47**), 3-deOH-HSAF (**48**) und Lysobacteramid B (**49**) aus Bakterien der Gattung *Lysobacter*^[28b, 28k, 28q] isoliert wurden, fand man die Frontalamide (**51**, **52**) und Pactamide (**53** - **56**) in der Gattung *Streptomyces*.^[28g, 28o] Maltophilin (**50**) und die Xanthobaccine (**57** - **59**) stammen aus Bakterien der Gattung *Stenotrophomonas*.^[28d, 31] Discodermid (**3**) ist die einzige Verbindung dieser Gruppe, welche aus einem marinen Schwamm, *Discodermia dissoluta*, isoliert wurde.^[5]



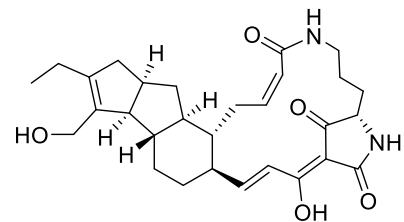
HSAF/Dihydromaltophilin (**47**) $R^1 = OH$; $R^2 = H$
 3-deOH-HSAF (**48**) $R^1 = R^2 = H$
 Lysobacteramid B (**49**) $R^1 = H$; $R^2 = CH_3$



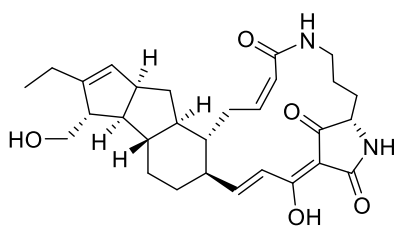
Maltophilin (**50**) $R^1 = CH_3$; $R^2 = H$
 Frontalamid A (**51**) $R^1 = Vinyl$; $R^2 = OH$
 Frontalamid B (**52**) $R^1 = Vinyl$; $R^2 = H$



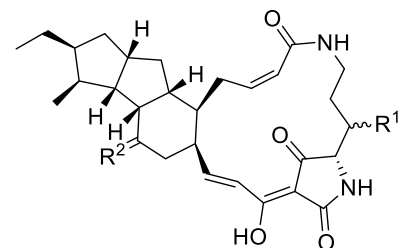
Pactamid A (**53**) $R^1 = H$, $R^2 = H$
 Pactamid F (**54**) $R^1 = OH$; $R^2 = Cl$



Pactamid B (**55**)

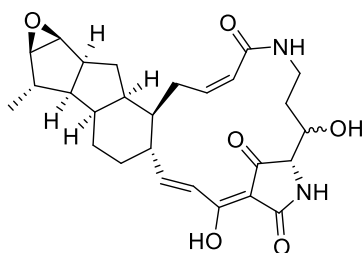


Pactamid D (**56**)



Xanthobaccin

A (**57**) $R^1 = OH$, $R^2 = O$
 B (**58**) $R^1 = OH$, $R^2 = OH$, H
 C (**59**) $R^1 = H$, $R^2 = O$



Discodermid (**3**)

Abbildung 8: Bisher bekannte PTM mit 5/5/6-Ringsystem.

2.1.3 PTM mit 5/5-Ringsystem

Die dritte Gruppe umfasst die PTM, deren polycyclisches System aus zwei Ringen (A/B) besteht. Alle bisher bekannten Vertreter weisen dabei ein 5/5-Schema auf. Zu ihnen zählen Cylindramid (**60**)^[29b], Geodin A (**61**)^[29a], die Aburatubolactame A - C (**62 - 64**)^[28p], Pactamid C (**65**)^[28o], die Alteramide A und B (**66, 67**)^[28l, 28m], sowie die nicht weiter benannten Verbindungen a – c (**68 - 70**)^[28n] und Lysobacteramid A (**71**).^[28k]

Mit Cylindramid (**60**), welches aus *Halichondria cylindrata* und Geodin A (**61**), welches aus *Geodia* isoliert wurde, handelt es sich um zwei weitere PTM, welche in marinen Schwämmen gefunden wurden.^[29] Die Aburatubolactame (**62 - 64**), Pactamid C (**65**) und die Verbindungen a – c (**68 - 70**) stammen aus Bakterien der Gattung *Streptomyces*^[28n-p], während Alteramid A (**66**) aus der Gattung *Alteromonas*, Alteramid B (**67**) und Lysobacteramid A (**71**) aus der Gattung *Lysobacter* isoliert wurden.^[28k-m]

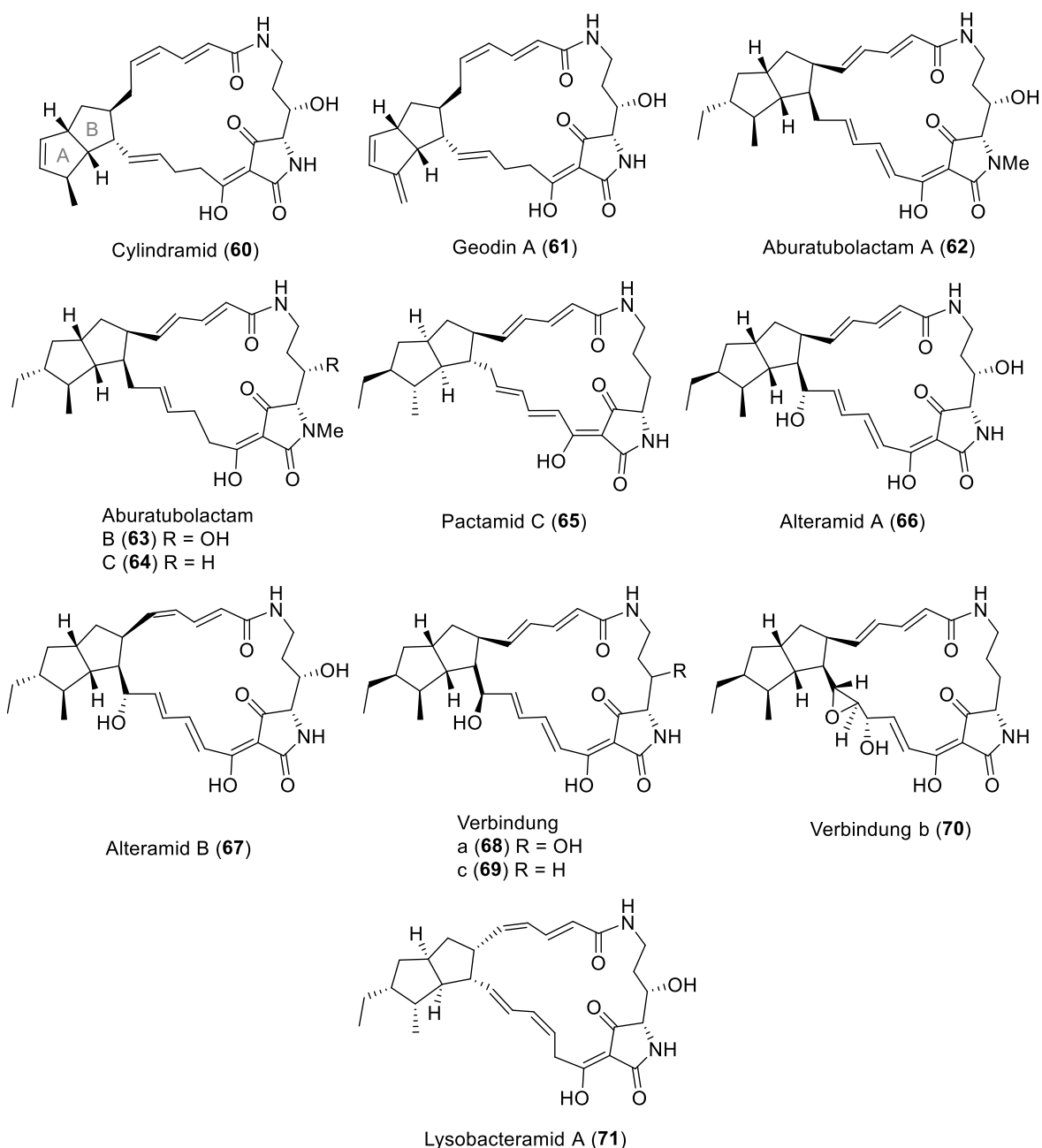


Abbildung 9: Bekannte PTM mit 5/5-Ringsystem.

2.1.4 Ausnahmen

Bisher sind lediglich drei PTM bekannt, welche ein anders konfiguriertes Ringsystem besitzen als die bisher aufgeführten. Pactamid E (**72**)^[28o] hat lediglich einen Fünfring und wird als biosynthetischer Vorläufer der anderen Pactamide (vgl. Kapitel 2.2) angenommen. Verbindung d (**73**)^[28n] besitzt ein bisher einzigartiges 5/4/6-Ringsystem, während Ripromycin (**74**)^[28h] ein komplexes Decahydro-1,5-[2,3]epoxirenaphthalen-Ringsystem mit einer formalen Konfiguration von 6/6/6 enthält.

Alle drei der hier genannten Verbindungen wurden aus Bakterien der Gattung *Streptomyces* isoliert.^[28h, 28n, 28o]

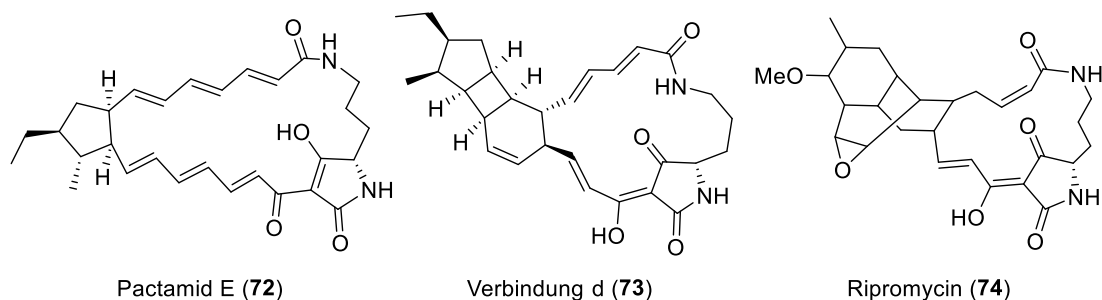


Abbildung 10: PTM mit abweichender Struktur.

2.2 Aktivität

Die Ergebnisse bisher durchgeführter Untersuchungen zur Bioaktivität von PTM sind in dieser Arbeit bezüglich ihrer Cytotoxizität, Fungizität, antibakteriellen Wirkung, sowie weiteren nennenswerten Aktivitäten zusammengefasst.

2.2.1 Cytotoxizität

Krebs ist in Deutschland nach den Erkrankungen des Herz-Kreislauf-Systems die zweithäufigste Todesursache. 2015 war mit rund 234,000 Menschen ein Viertel aller Todesfälle in Deutschland auf Krebs zurückzuführen.^[32] Die Untersuchung neu entdeckter Substanzen hinsichtlich ihrer Aktivität gegen verschiedene Arten von Krebs sind also ein wichtiges Thema. Viele der bisher bekannten PTM wurden inzwischen diesbezüglich *in vitro* getestet, wobei die Ergebnisse vielversprechend sind.

Die meisten Daten liegen bislang für die Wirkung gegen die Brustkrebs-Zelllinie MCF-7 vor. Mit einer Zahl von 72,000 Neuerkrankungen in Deutschland im Jahr 2013 ist Brustkrebs die mit Abstand häufigste Krebsart.^[33] Zahlreiche PTM weisen eine gute Aktivität gegen diese Art der Erkrankung auf. Auch in ihrer Wirkung gegen die Leberkarzinom-Zelllinie HepG2 wurden etliche PTM bereits untersucht. Mit rund 8,800 Neuerkrankungen, wobei besonders häufig Männer betroffen sind, tritt auch Leberkrebs relativ oft auf.^[33] Die IC₅₀-Werte der PTM gegen beide Zelllinien sind in Tabelle 1 zusammengefasst. Dabei erweist sich Pactamid A (**53**) in beiden Fällen als wirksamste Verbindung.

Tabelle 1: Aktivitäten von PTM gegen die Krebszelllinien MCF-7 und HepG2.

PTM	IC ₅₀ -Werte gegen MCF-7 [μM]	IC ₅₀ -Werte gegen HepG2 [μM]
Ikarugamycin (33) ^[28h]	0,46	12,12
Capsimycin B (40) ^[28h]	0,49	> 20
HSAF (47) ^[28k]	2,20	2,10
3-deOH-HSAF (48) ^[28k]	2,60	3,50
Lysobacteramid B (49) ^[28k]	4,10	1,70
Pactamid A (53) ^[28o]	0,26	0,37
Pactamid F (54) ^[28o]	2,66	2,66
Pactamid B (55) ^[28o]	24,45	26,15
Pactamid D (56) ^[28o]	14,50	17,32
Pactamid C (65) ^[28o]	0,71	1,71
Lysobacteramid A (71) ^[28k]	7,60	9,50
Pactamid E (72) ^[28o]	5,10	6,66
Ripromycin (74) ^[28h]	4,03	> 20

Anm.: Angaben in μg/ml wurden in μM umgerechnet, um eine bessere Vergleichbarkeit der Werte zu gewährleisten.

Des Weiteren wurden Untersuchungen zur Cytotoxizität gegen Lungenkarzinome an der Zelllinie A549 durchgeführt. Mit 53,500 Neuerkrankungen im Jahr 2013 ist Lungenkrebs nach Brust- und Darmkrebs die dritthäufigst auftretende Krebsart in Deutschland.^[33] Die Daten sind in Tabelle 2 zusammengefasst. Hier erwiesen sich HSAF (**47**) und Lysobacteramid B (**49**) als am aktivsten.^[28k]

Tabelle 2: Aktivitäten von PTM gegen Lungenkarzinome (A549).^[28k]

PTM	IC ₅₀ -Werte gegen A549 [μM]
HSAF (47)	0,26
3-deOH-HSAF (48)	0,95
Lysobacteramid B (49)	0,80
Lysobacteramid A (71)	10,30

Anm.: Angaben in μg/ml wurden in μM umgerechnet, um eine bessere Vergleichbarkeit der Werte zu gewährleisten.

Die Pactamide (**53** - **56**, **65**, **72**) wurden unter anderem auf ihre Aktivität gegen die Hirntumor-Zelllinie SF-268 und die Lungenkrebs-Zelllinie NCI-H460 untersucht. 2013 wurden in Deutschland 7,300 Neuerkrankungen an Krebs des zentralen Nervensystems verzeichnet.^[33] Tabelle 3 zeigt eine Übersicht der IC₅₀-Werte zu beiden Zelllinien. Als mit Abstand aktivsten gegen beide Zelllinien zeigte sich hierbei erneut Pactamid A (**53**), welches bereits gegen MCF-7 und HepG2 hohe Cytotoxizität aufwies. Hervorzuheben ist hierbei auch, dass sich eine Doppelbindung im A/B/C-Ringsystem, wie sie bei **55** und **56** vorhanden ist, offensichtlich negativ auf die Cytotoxizität auswirkt.^[28o]

Tabelle 3: Aktivitäten der Pactamide gegen Hirntumore (SF-268) und Lungenkrebs (NCI-H460).^[28o]

PTM	IC ₅₀ -Werte gegen SF-268 [μM]	IC ₅₀ -Werte gegen NCI-H460 [μM]
Pactamid A (53)	0,51	0,24
Pactamid F (54)	2,65	2,85
Pactamid B (55)	25,47	21,93
Pactamid D (56)	19,26	17,41
Pactamid C (65)	2,42	0,74
Pactamid E (72)	8,70	5,19

Anm.: Angaben in μg/ml wurden in μM umgerechnet, um eine bessere Vergleichbarkeit der Werte zu gewährleisten.

Darüber hinaus wurden Aktivitäten gegen die Magenkarzinom-Zelllinie MH02 und Leberzellkarzinom-Zelllinie Huh 7 untersucht. 2013 wurden in Deutschland rund 15,600 Neuerkrankungen an Magenkarzinomen diagnostiziert.^[33] Die Daten sind in Tabelle 4 zusammengefasst und zeigen Ikarugamycin (**33**) als aktivste Verbindung.^[28h]

Tabelle 4: Aktivitäten verschiedener PTM gegen Magenkarzinome (MH02) und Leberzellkarzinome (Huh 7).^[28h]

PTM	IC ₅₀ -Werte gegen HM02 [μ M]	IC ₅₀ -Werte gegen Huh 7 [μ M]
Ikarugamycin (33)	0,58	5,64
Capsimycin B (40)	0,69	15,37
Ripromycin (74)	3,22	> 20

Anm.: Angaben in μ g/ml wurden in μ M umgerechnet, um eine bessere Vergleichbarkeit der Werte zu gewährleisten.

Ikarugamycin (**33**) und seine beiden Derivate **39** und **40** wurden zudem auf ihre Aktivität gegen Bauchspeicheldrüsenkrebs an der Zelllinie PANC-1 untersucht. An dieser Krebsart erkrankten im Jahr 2013 rund 17,100 Deutsche neu.^[33] Tabelle 6 zeigt die IC₅₀-Werte. Erneut zeigte Ikarugamycin (**32**) sich als die wirksamste Verbindung. Herauszuheben ist auch, dass Capsimycin A (**38**) sechs verschiedene Zelllinien der Erkrankung (PANC-1, HPAC, Patu8988, BxPC-3, AsPC-1 und Capan-2) unterhalb einer Konzentration von 9,64 μ M, dem IC₅₀-Wert gegen die normale Zelllinie HPDC-6C7, inhibiert und so Spielraum für eine therapeutische Anwendung bietet.^[28g]

Tabelle 5: Aktivitäten von PTM gegen Bauchspeicheldrüsenkrebs (PANC-1).^[28g]

PTM	IC ₅₀ -Werte gegen PANC-1 [μ M]
Ikarugamycin (33)	1,30
Capsimycin A (39)	3,33
Capsimycin B (40)	3,37

Anm.: Angaben in μ g/ml wurden in μ M umgerechnet, um eine bessere Vergleichbarkeit der Werte zu gewährleisten.

Weitere Werte zur Cytotoxizität von PTM sind in Tabelle 6 zusammengefasst. Da es bisher keine Vergleichswerte gibt, lassen sich hier noch keine Tendenzen ablesen.

Tabelle 6: Weitere cytotoxische Aktivitäten von PTM.

PTM	Zelllinie	IC ₅₀ -Wert [μM]
Ikarugamycin (33) ^[34]	HL-60 (Promyelozytenleukämie)	2,20
Discodermid (3) ^[5]	P88 (Leukämie)	0,62
Cylindramid (60) ^[29b]	B16 (Melanom)	1,71
Alteramid A (66) ^[28m]	P388 (murine Leukämie)	0,20
"	L1210 (murines Lymphom)	3,33
"	KB (Epidermkarzinom)	9,79

Anm.: Angaben in μg/ml wurden in μM umgerechnet, um eine bessere Vergleichbarkeit der Werte zu gewährleisten.

2.2.2 Fungizität

Hinsichtlich der Fungizität von PTM ist vor allem die Aktivität gegen *Candida albicans* interessant. Infektionen mit dem dimorphen Pilz, welcher im Laufe seiner Entwicklung von einer Hefe-Form zu einer hyphalen Form wechselt, werden durch den Einsatz invasiver medizintechnischer Geräte und Implantate immer häufiger. Dieser Wechsel beginnt mit der Ausbildung von Keimfäden, welche als virulenter Faktor in der Pathogenese angesehen wird.^[35] HSAF (**47**), welches auch gegen zahlreiche Pflanzenpathogene fungizide Wirkung besitzt^[36], zeigte sich als in der Lage, diese Bildung zu inhibieren. Besonders interessant ist dabei, dass **47** einem völlig anderen Wirkmechanismus folgt als bisher bekannte Fungizide. **47** stört die Biosynthese fungaler Sphingolipide.^[37] Diese stellen ein attraktives Ziel zur Entwicklung neuer antifungaler Wirkstoffe dar, da ihre Struktur in Pilzzellen sich von der in Säugetierzellen unterscheidet. Die Wirksamkeit von HSAF gegen *C. albicans* konnte bereits *in vitro* und *in vivo* nachgewiesen werden.^[38] Zu erwähnen ist hier außerdem, dass 3-deOH-HSAF (**48**), welches sich von HSAF (**47**) lediglich im Fehlen der β-OH-Gruppe am Ornithin unterscheidet, keine fungiziden Eigenschaften mehr besitzt. Die Hydroxygruppe scheint bei dieser Wirkung eine entscheidende Rolle zu spielen.^[28q]

Alteramid B (**67**) wirkt *in vitro* und *in vivo* ebenfalls fungizid gegen *C. albicans*. Es bindet an die β-Tubulin Untereinheit und induziert Apoptose durch die Bildung von ROS (reaktiven Sauerstoffspezies).^[28l]

In Tabelle 7 sind die MIC-Werte für HSAF (**47**), Alteramid B (**67**) und weitere gegen *C. albicans* aktive PTM, deren Wirkweise noch nicht näher untersucht ist, zusammengefasst.

Tabelle 7: Aktivität von PTM gegen *Candida albicans*.

PTM	MIC gegen <i>Candida albicans</i> [µg/ml]
Ikarugamycin (33) ^[28c]	4,0
28-N-Methylikarugamycin (34) ^[28c]	4,0
Isoikarugamycin (46) ^[28c]	4,0
HSAF (47) ^[38]	24,0
Discodermid (3) ^[5]	12,5
Alteramid B (67) ^[28l]	3,2

Ikarugamycin (**33**) und seine Derivate **34** und **46** besitzen außerdem antifungale Aktivität gegen den Gießkannenschimmel *Aspergillus fumigatus* (MIC jeweils 4-8 µg/ml). Das Ikarugamycin-Derivat **35**, welches zusätzlich zur Methylgruppe am Stickstoff auch noch eine Ketogruppe an der Ethylgruppe am A-Ring trägt, wies keine antifungale Eigenschaft mehr auf.^[28c]

Capsimycin A (**39**) wirkt gegen *Phytophthora capsici*, einen Auslöser für Mehltau und Fruchtfäule, sowie *Phythium debaryanum*, ein Pflanzenpathogen, welches zu Wurzelbrand (*Damping-off*) bei Nutzpflanzen führt.^[28e]

Die Frontalamide A und B (**51**, **52**) wirken gegen den Baumpilz *Ophiostoma minus*^[28i] und auch Maltophilin (**50**)^[28d] und Xanthobaccin A (**57**)^[31] erwiesen sich als aktiv gegen ein sehr breites Spektrum an Pilzen.

PTM besitzen also das Potential zum künftigen Einsatz als Fungizide.

2.2.3 Antibakterielle Wirkung

Hinsichtlich der antibakteriellen Wirkung sind besonders jene Verbindungen interessant, welche gegen antibiotikaresistente Keime, wie den Methicillin-resistenten *Staphylococcus aureus* (MRSA) wirksam sind. Multiresistenz von Bakterien wird zu

einem immer größeren Problem. Sie entsteht durch den zu häufigen, einseitigen Einsatz von Antibiotika und den dadurch wachsenden Selektionsdruck auf die gegen diese Wirkstoffe resistente Bakterien, welche nach der Behandlung ideale Bedingungen vorfinden sich zu vermehren. 2013 handelte es sich bei 11.000 Krankenhausinfektionen (nosokomiale Infektionen) in Deutschland um MRSA-Infektionen.^[39]

Ikarugamycin (**33**) und seine Derivate (**34**, **46**) zeigten Aktivität gegen MRSA.^[28c] Die Daten sind in Tabelle 8 zusammengefasst. Erwähnenswert ist zudem, dass Butremycin (**38**), welches sich von Ikarugamycin (**33**) lediglich durch das Vorhandensein einer β -Hydroxy-Gruppe am Ornithin unterscheidet, keine nennenswerte antibakterielle Aktivität aufwies.^[28j] Auch das Ikarugamycin-Derivat (**35**), welches zusätzlich zur Methylgruppe am Stickstoff noch eine Ketogruppe an der Ethylgruppe des A-Rings trägt, wies keine nennenswerte Aktivität gegen MRSA auf.^[28c]

Tabelle 8: Aktivität von PTM gegen MRSA.^[28c]

PTM	MIC gegen MRSA [$\mu\text{g/ml}$]
Ikarugamycin (33)	2-4
28-N-Methylikarugamycin (34)	1-2
Isoikarugamycin (46)	2-4

Ikarugamycin (**33**), Capsimycin B (**40**) und Ripromycin (**74**) wurden auf ihre antibakteriellen Eigenschaften gegen zahlreiche Gram-positive Bakterien getestet, wobei Ikarugamycin (**33**) durchweg die aktivste Verbindung ist.^[28h] Zudem weist **33** antiprotozoale Wirkung gegen *Trichomonas vaginalis* (MIC: 0,3 $\mu\text{g/ml}$), den Auslöser der Trichomoniasis, sowie gegen *Tetrahymena pyriformis* W (MIC: 1,0 $\mu\text{g/ml}$) auf.^[27]

2.2.4 Weitere Aktivitäten

Ikarugamycin (**33**) besitzt Potential zum Einsatz in der Bekämpfung von HIV. Es trägt zur Wiederherstellung des CD-4 Rezeptors (*cluster of differentiation* 4) auf der Oberfläche HIV-infizierter Makrophagen bei. Die Bildung infektiöser HIV-Partikel wird inhibiert und so die Verbreitung von HIV in einem infizierten Individuum verringert.^[40]

Zudem inhibiert **33** die Akkumulation von Cholesterylestern durch die Absenkung der Aufnahmerate von oxidiertem LDL (*low-density* Lipoprotein) durch Makrophagen und verhindert so deren Transformation zu Schaumzellen. Das Auftreten solcher Schaumzellen ist ein erstes Anzeichen von Atherosklerose.^[41]

Ikarugamycin (**33**) wirkt außerdem antimöbial gegen *Entamoeba histolytica* (MIC: 2 µg/ml), den Auslöser der Amöbenruhr, Darmamöben (YS14, YS15, NAMRU II, MIC: 10 µg/ml) und Leberamöben (YS24, YS25, MIC: 2 – 2,5 µg/ml).^[27]

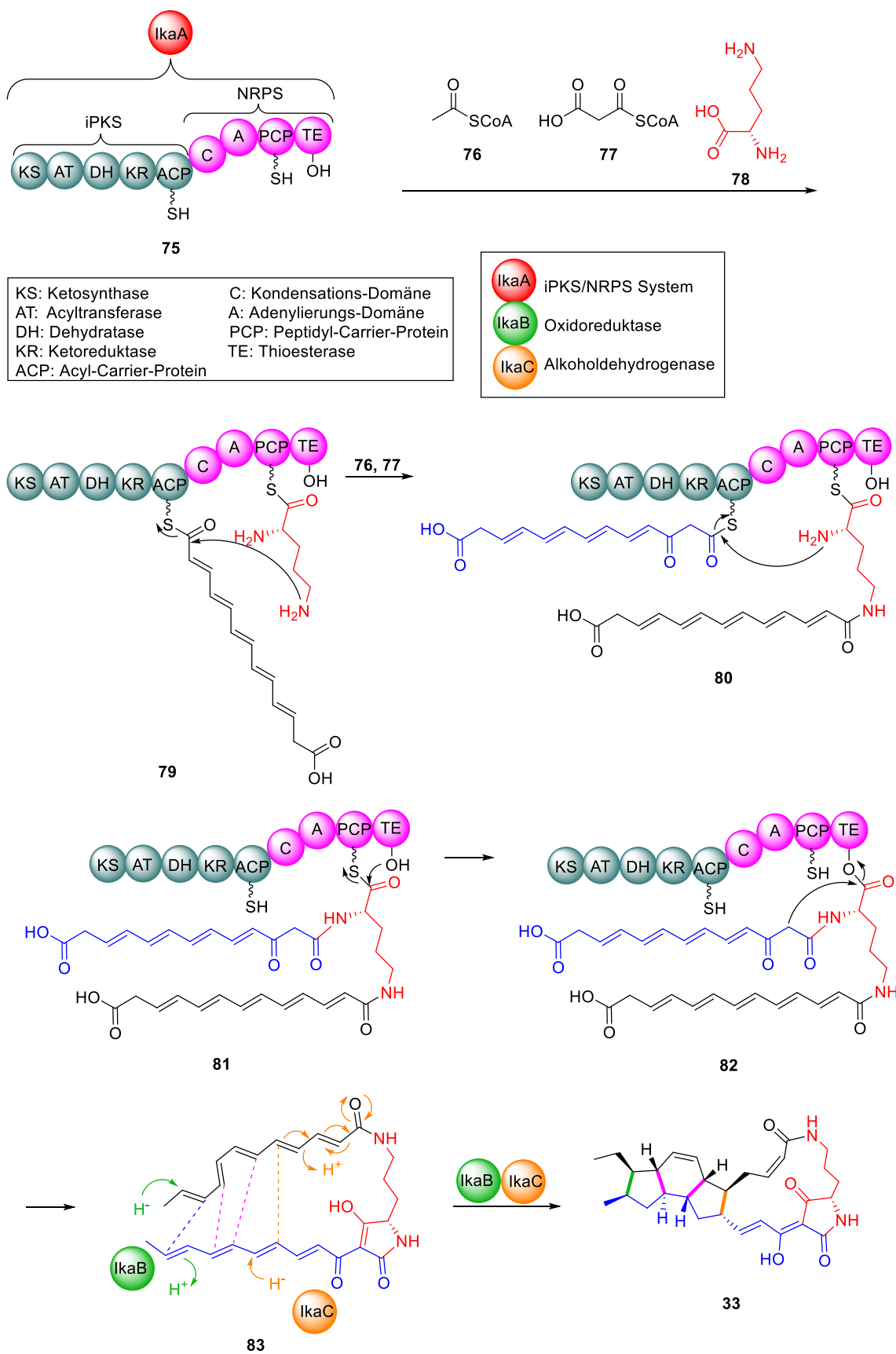
Aburatubolactam A (**62**) fungiert als Inhibitor der Bildung von Superoxidanionen durch humane Immunzellen^[28p], während Geodin A (**61**) die Larvenentwicklung von Magenwürmern, welche Nutztiere befallen, stört (*Haemonchus contortus*, LD₉₉ = 1 µg/ml).^[29a]

Die bisherigen Untersuchungen zeigen das hohe Potential der PTM für einen zukünftigen Einsatz als Wirkstoffe.

2.3 Biosynthese

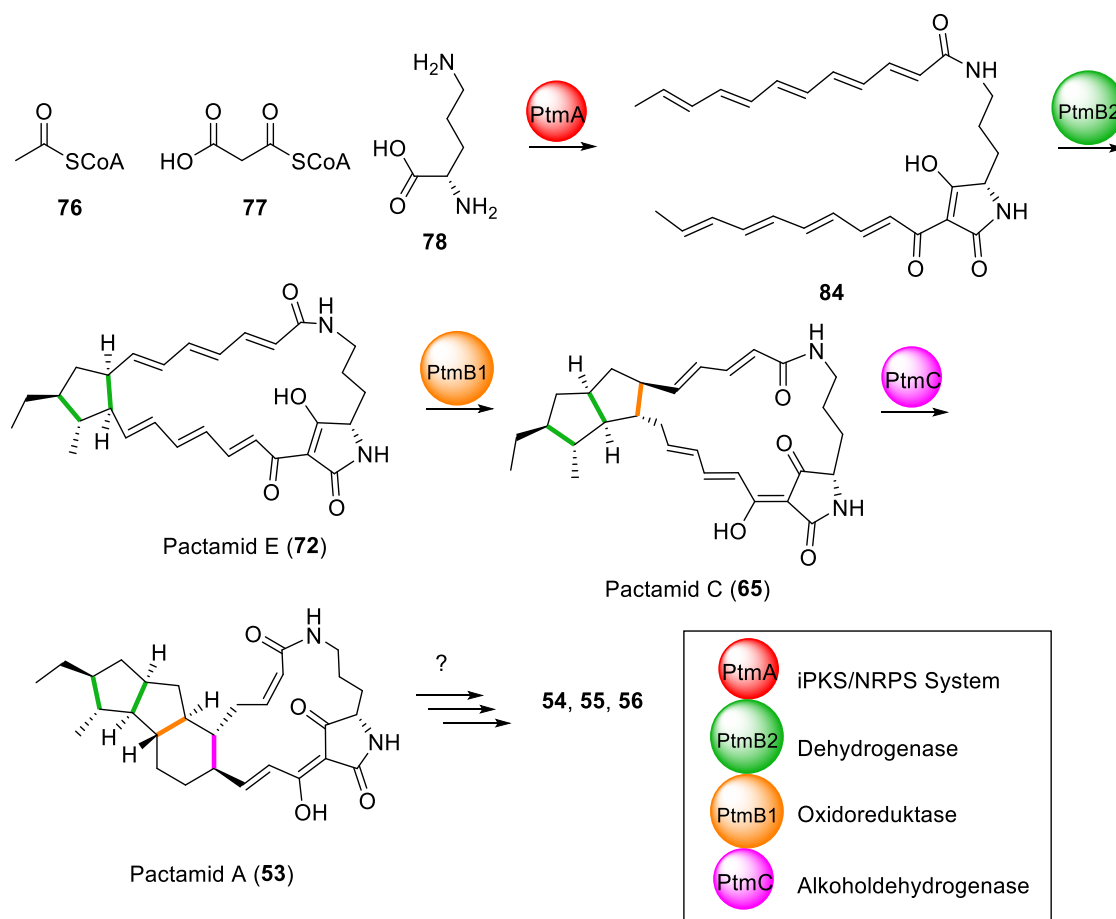
Der Ablauf der Biosynthese der PTM konnte bisher noch nicht zur Gänze geklärt werden. Beispielhaft ist hier in Schema 3 die postulierte Biosynthese von Ikarugamycin (**33**) gezeigt. Es ist anzunehmen, dass sie für die anderen PTM ähnlich verläuft. Aus den Studien der Biosynthesen von Ikarugamycin (**33**)^[42], HSAF (**47**)^[28b, 28q, 43], der Frontalamide (**51**, **52**)^[28i], sowie der Pactamide (**53** - **56**, **65**, **72**)^[28o] ist bereits bekannt, dass die dafür verantwortlichen Genkomplexe einander sehr ähneln. Sie bestehen aus einem, gemessen an der hohen Diversität der Moleküle, erstaunlich simplen iterativen Polyketidsynthase/nonribosomalen Peptidsynthetase-Hybrid-System (iPKS/NRPS = IkaA, **75**, vgl. Schema 3). Interessant ist hierbei, dass die iPKS für bakterielle Polyketidwege völlig untypisch aus lediglich einem einzigen Modul besteht. In der Regel ist dies eher bei Pilzen der Fall. IkaA ist trotz des simplen Aufbaus fähig, aus Acetyl-CoA (**76**) und Malonyl-CoA (**77**) zwei separate Polyketiden zu synthetisieren und sie mit L-Ornithin (**78**) zu einem Hexaen-Ornithin-Hexaen-Intermediat zu verknüpfen (**79** – **83**). Die Bildung des Tetramsäuremotivs wird dabei durch eine NRPS-abgeleitete Thioesterase-Domäne (TE, **81**) katalysiert. **83** wird dann von zwei Reduktasen (IkaB, IkaC) cyclisiert. Hierbei katalysiert IkaB die Bildung der äußeren (vgl. Schema 3, grün),

IkaC die der inneren Bindung (vgl. Schema 3, orange) des Kohlenstoffrings durch eine formale Addition von H_2 . Wahrscheinlich geschieht die Bildung des inneren Ringes durch eine nachfolgende nicht-enzymatische Diels-Alder-Reaktion (vgl. Schema 3, rot) und schließt somit die bemerkenswert effiziente Biosynthese dieses hochkomplexen Moleküls ab.



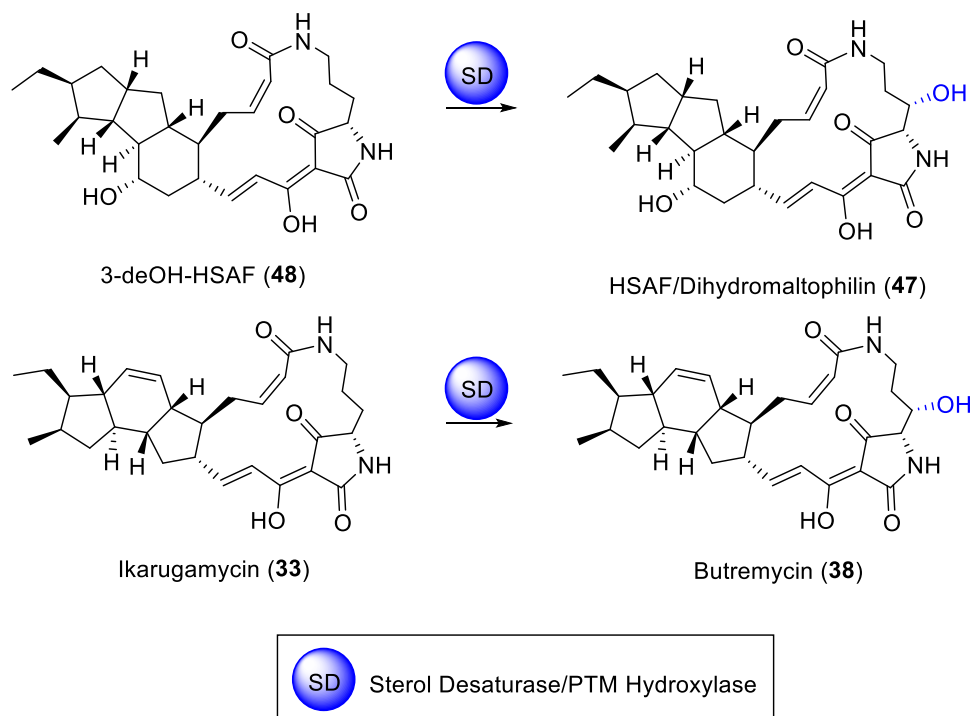
Schema 3: Postulierte Biosynthese von Ikarugamycin (33).

Erst kürzlich konnten Zhang *et al.*^[28o] zudem zeigen, dass die Pactamide (**53** - **56**, **65**, **72**) nach Bildung eines Intermediats **84** durch ein zu IkaA ähnlichem System PtmA durch drei konsekutive reduktive Ringschlüsse, in denen schrittweise die Bildung der 5- (PtmB2, **72**), 5/5- (PtmB1, **65**) und 5/5/6-Ringe (PtmC, **53**) erfolgt, aufgebaut werden. Hieran sind im Unterschied zum Aufbau des 5/6-Ringsystems von Ikarugamycin (**33**) zwei statt nur einer Oxidoreduktase beteiligt.



Schema 4: Postulierte Biosynthese der Pactamide.

Außerdem konnte durch Du *et al.*^[28q] anhand der Transformation von 3-deOH-HSAF (**48**) zu HSAF (**47**), sowie von Gulder *et al.*^[44] am Beispiel des Umsatzes von Ikarugamycin (**33**) zu Butremycin (**38**) gezeigt werden, dass die in vielen PTM präsenste OH-Gruppe am Ornithin via post-iPKS/NRPS-Hydroxylierung eingeführt wird. Dafür verantwortlich sind bisher als Steroldesaturasen (SD) bezeichnete Enzyme, die aufgrund ihrer hochspezifischen Aktivität zur C-3-Hydroxylierung von PTM in PTM Hydroxylasen umbenannt werden sollen.^[44]



Schema 5: 3-Hydroxylierung von 3-deOH-HSAF (48) und Ikarugamycin (33).

2.4 Totalsynthesen von PTM

Aufgrund der anspruchsvollen Struktur der PTM verwundert es nicht, dass bislang nur drei ihrer Vertreter totalsynthetisch dargestellt werden konnten. Für Ikarugamycin (33) sind inzwischen drei Wege zur Totalsynthese bekannt, wobei einer einem biokatalytischen Ansatz folgt.^[45] Cylindramid (60) konnte bisher auf zwei Wegen hergestellt werden^[46], während es für Aburatubolactam A (62) momentan eine Totalsynthese gibt.^[47]

2.4.1 Ikarugamycin

a) Synthese nach Boeckman und Verbesserung nach Roush

Boeckmans Ansatz beinhaltet zunächst die Synthese des Tetracyclus 85.

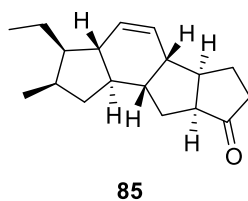
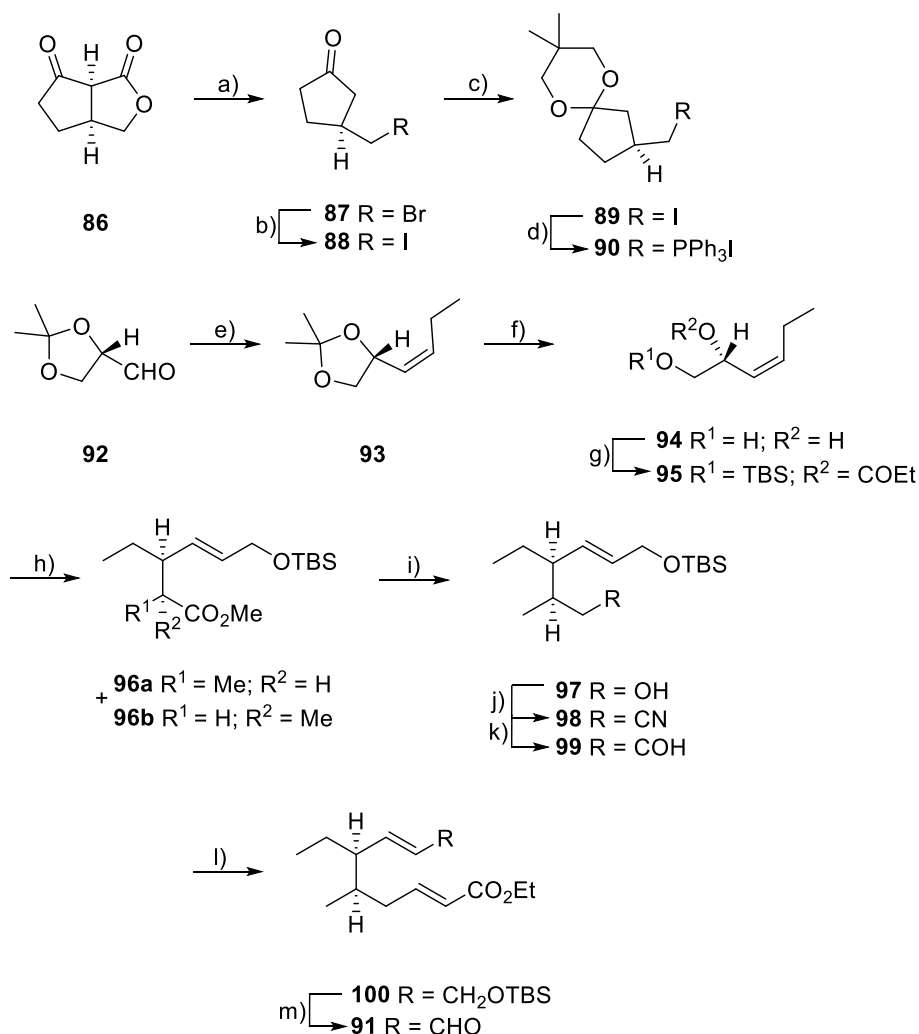


Abbildung 11: Struktur des Tetracyclus 85.

Zur Synthese des Tetracyclus **85** wird zunächst das Lacton **86** geöffnet und zu **87** decarboxyliert. Es folgt die Umsetzung zum Iodoketon **88**, die Ketalisierung mit 2,2-Dimethyl-1,3-propanediol (**89**) und die Reaktion mit PPh_3 zum Phosphoniumsalz **90**.

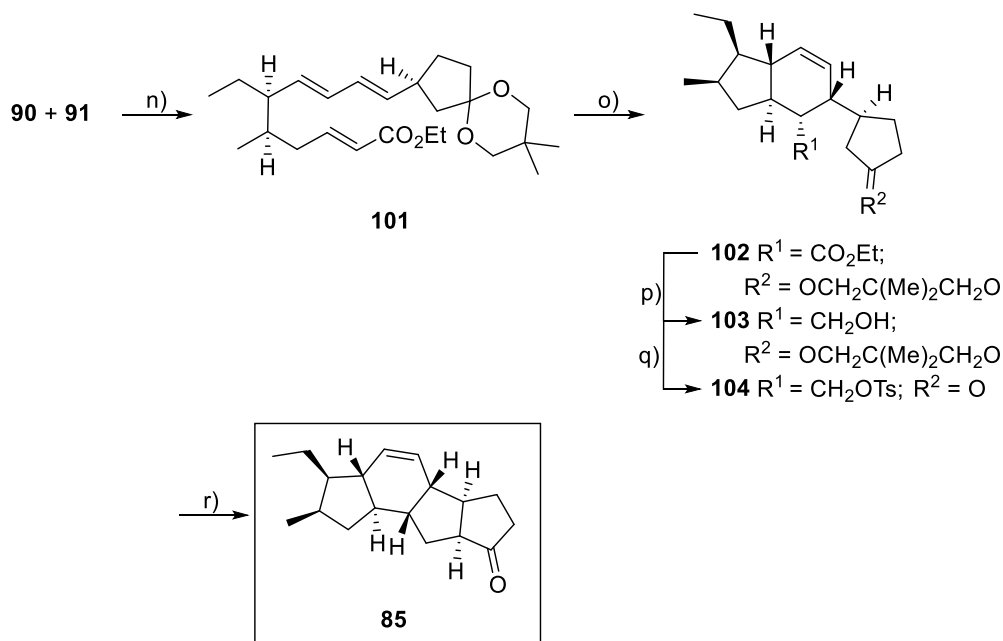
Der zur Kupplung benötigte Aldehyd **91** wird ausgehend von (*S*)-(-)-Glyceraldehyd-acetonid (**92**) synthetisiert. **92** wird mit Ethylentriphenylphosphoran kondensiert (**93**), dann sauer zum Diol **94** hydrolysiert. Nach Schützung der Alkoholfunktion und Acylierung mit Propionylchlorid wird der Allylester **95** erhalten. Es folgt eine Ester-Enolat-Claisen-Umlagerung (**96**) mit anschließender Reduktion zum Alkohol **97**. Dieser wird in das Nitril **98** überführt und zum Aldehyd **99** reduziert, welcher umgehend mit Natriummethyl(diethylphosphinyl)acetat zum *E*-Ester **100** kondensiert wird. Die anschließende Hydrolyse der TBS-Schutzgruppe und darauffolgende Oxidation des freigesetzten Alkohols liefern den Aldehyd **91**.



Schema 6: Synthese des Phosphoniumsalzes **90** und des Aldehyds **91** nach Boeckman; Reagenzien und

Bedingungen: a) 1. HBr , CH_2Cl_2 , $-78\text{ }^\circ\text{C} \rightarrow \text{RT}$; 2. AcOH , RT , 83%; b) NaI , Aceton, RT , 91%; c) 2,2-Dimethylpropandiol, $p\text{-TsOH}$, Benzol, RT , 88%; d) PPh_3 , NaHCO_3 , MeCN , RT , 84%; e) $n\text{-BuLi}$, $[n\text{-PrPPh}_3]^+\text{Br}^-$, THF, $0\text{ }^\circ\text{C}$, 67%; f) EtOH , 1 N HCl , RT , 83%; g) 1. TBSCl , NEt_3 , DMAP , CH_2Cl_2 , $0\text{ }^\circ\text{C} \rightarrow \text{RT}$; 2. Propionylchlorid, Pyridin, CH_2Cl_2 , $0\text{ }^\circ\text{C} \rightarrow \text{RT}$, 63% über zwei Stufen; h) 1. LDA , 23% HMPA/THF , Me_3SiCl , $-78\text{ }^\circ\text{C} \rightarrow \text{RT}$; 2. H_3O^+ , CH_2N_2 , 74% (**96a/96b** 86:14); i) DIBAL-H , THF, $0\text{ }^\circ\text{C}$, 92%; j) 1. TsCl , Pyridin, CH_2Cl_2 , $0\text{ }^\circ\text{C} \rightarrow \text{RT}$; 2. KCN , Me_2SO , $80\text{ }^\circ\text{C}$, 61%; k) 1. DIBAL-H , Et_2O , $-20\text{ }^\circ\text{C}$; 2. 5% AcOH/NaOAc (wässriger Puffer)/THF/MeOH (1:1:1), RT ; l) NaH , $(\text{EtO})_2\text{P(O)CH}_2\text{CO}_2\text{Et}$, $-50\text{ }^\circ\text{C} \rightarrow 0\text{ }^\circ\text{C}$, 77% über drei Stufen; m) 1. THF/ H_2O / AcOH (1:1:1), RT ; 2. PDC , CH_2Cl_2 , RT , 84% über zwei Stufen.

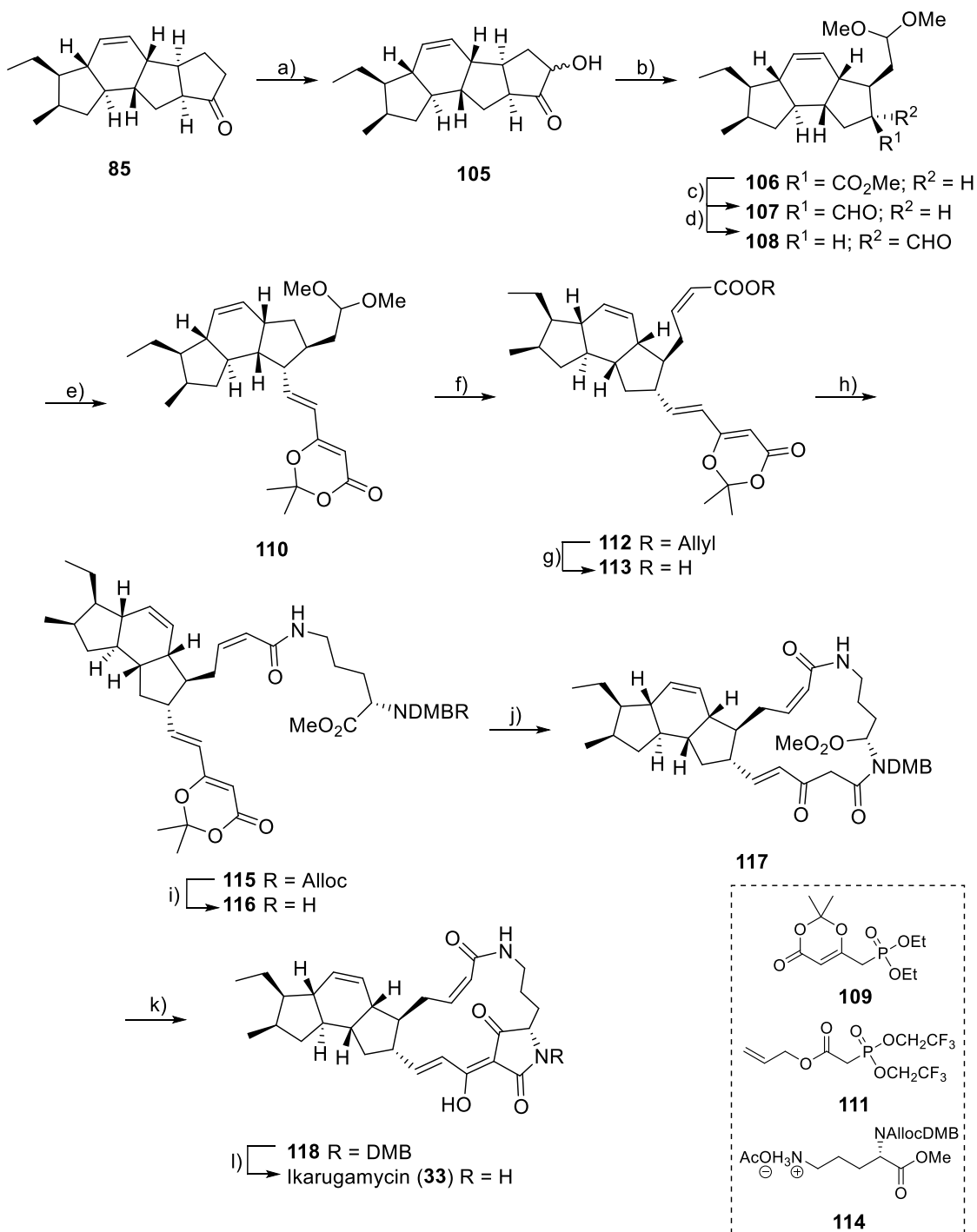
Die Wittig-Reaktion des Phosphoniumsalzes **90** mit dem Aldehyd **91** führt nach Isomerisierung zum Ester **101**. Dieser wird zum Bicyclus **102** umgesetzt und dann zum Alkohol **103** reduziert. Es folgt eine saure Ester-Hydrolyse und die Überführung ins Tosylat **104**, welches zum fertigen Tetracyclus **85** cyclisiert wird.^[48]



Schema 7: Synthese des Tetracyclus **85** nach Boeckman; Reagenzien und Bedingungen: n) 1. $n\text{-BuLi}$, THF/HMPA (10:1), $-50\text{ }^\circ\text{C} \rightarrow \text{RT}$; 2. I_2 , Hexan, RT , 87% über zwei Stufen; o) BHT , Toluol, $140\text{ }^\circ\text{C}$, 87%; p) DIBAL-H , THF, $0\text{ }^\circ\text{C}$, 87%; q) 1. 0,5 N HCl/THF (1:1), RT , 82%; 2. TsCl , Pyridin, CH_2Cl_2 , $4\text{ }^\circ\text{C}$, 72%; r) KOt-Bu , $t\text{-BuOH/Benzol}$ (1:2), RT , 92%.^[48]

Der Tetracyclus **85** wird dann nach Oxidation (**105**), Criegee-Spaltung und Schützung der Aldehyde (**106**), sowie Epimerisierung (**107**) zum *trans*-Aldehyd **108** umgesetzt. Es folgt eine HWE-Olefinierung mit dem Phosphonat **109** zum Dioxinon **110**. Eine *cis*-selektive HWE-Reaktion mit dem Phosphonat **111** nach saurer Freisetzung der zweiten

Aldehydfunktion liefert den Z-Allylester **112**. Die folgende Allyl-Entschützung des Esters resultiert schließlich in der Säure **113**. Die Kupplung der Säure **113** mit dem geschützten Ornithin **114** liefert das Amid **115**. Die anschließende Alloc-Entschützung (**116**) und Cyclisierung unter Hochverdünnung resultieren im Makrolactam **117**, welches nach Dieckmann cyclisiert wird (**118**) und nach DMB-Entschützung zum Zielmolekül Ikarugamycin (**33**) führt.^[45c]



a) 1. $\text{PhI}(\text{OAc})_2$, KOH , MeOH , RT ; 2. *Amberlyst-15*, $\text{THF}/\text{H}_2\text{O}$ (95:5), RT , 68%; b) 1. $\text{Pb}(\text{OAc})_4$, MeOH/THF (1:1), 0°C ; 2. *Amberlyst-15*, 3 Å MS , MeOH , RT ; c) *DIBAL-H*, THF , 0°C ; d) 1. *PDC*, 3 Å MS , CH_2Cl_2 , RT ; 2. *DBU*, CH_2Cl_2 , 0°C , 62% über fünf Stufen; e) **109**, *KHMDS*, THF , $0^\circ\text{C} \rightarrow \text{RT}$, 65%; f) 1. *Amberlyst-15*, $\text{MeCN}/\text{H}_2\text{O}$ (9:1), RT ; 2. **111**, K_2CO_3 , *18-C-6*, *Toluol*, $-20^\circ\text{C} \rightarrow 0^\circ\text{C}$; g) NH_4OAc , $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$, *Dioxan*, RT , 78% über vier Stufen; h) *Mesitylensulfonylchlorid*, NEt_3 , **114**, *DMAP*, THF , RT , 60%; i) AcOH , $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$, THF , RT , 96%; j) *Toluol*, 105°C , 77%; k) *KOt-Bu*, *t-BuOH*, 0°C , 75%; l) *TFA*, 72°C , 55%.^[45c]

Die Synthese liefert eine Gesamtausbeute von 0,13% über 37 Stufen.

Roush^[45a] verbesserte die Synthese des tricyclischen Aldehyds **108**, beginnend mit *meso*-(η^4 -2,4-Hexadien-1,6-dial)eisentricarbonyl (**119**).

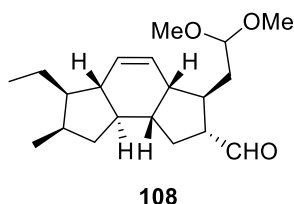
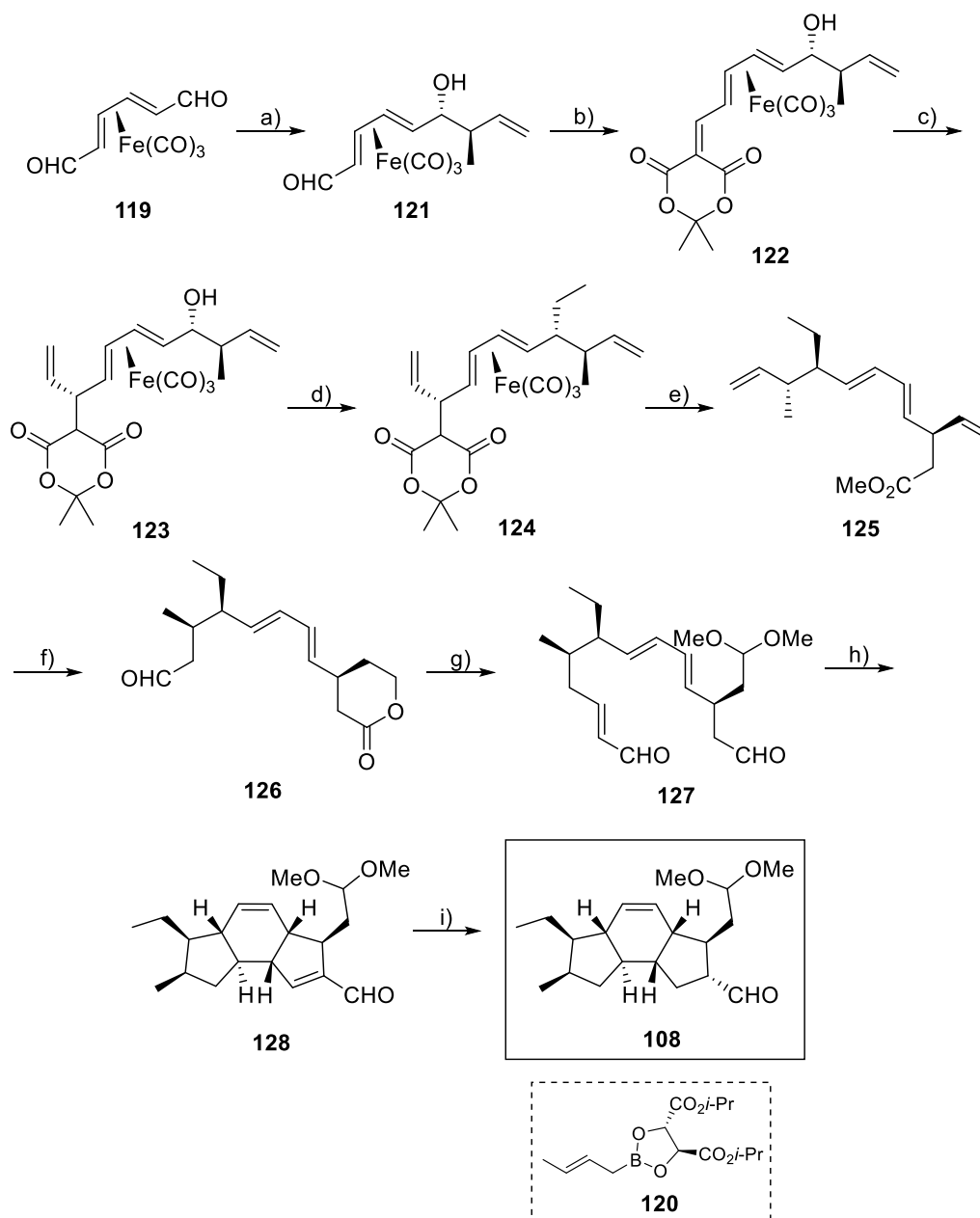


Abbildung 12: Struktur des tricyclischen Aldehyds **108**.

119 wird in einer asymmetrischen Crotylborierung mit dem Boran **120** zum *exo*-Diastereomer **121** umgesetzt. Die Reaktion von **121** mit Meldrumsäure liefert das Addukt **122**, welches in einer Grignard-Reaktion weiter zur Verbindung **123** umgesetzt wird. Eine anschließende Acylierung und die Reaktion mit AlEt_3 führen zum Intermediat **124**. Nach Dekomplexierung und Hydrolyse, gefolgt von einer Veresterung wird der Ester **125** erhalten. Es folgen Hydroborierung, Lactonisierung und Swern-Oxidation zum Lacton-Aldehyd **126**. Nach HWE-Olefinierung, Hydrolyse, Veresterung und erneuter Oxidation, sowie Acylierung und anschließender Dess-Martin-Oxidation wird der Bisaldehyd **127** erhalten. Die intramolekulare Diels-Alder-Reaktion und anschließende Cyclisierung liefern Enal **128**. Der letzte Schritt ist die Reduktion zum fertigen Aldehyd **108**.

Die verbesserte Synthese liefert eine Gesamtausbeute von 7,9% über 20 Stufen. Sie ist damit acht Stufen kürzer als die vorherige Route zum Tricyclus **108**, deren Gesamtausbeute 1,4% beträgt.



Schema 9: Verbesserte Synthese des Aldehyds **108** nach Roush; Reagenzien und Bedingungen: a) **120**, 4 Å MS, Toluol, -78 °C, 90%; b) Meldrumsäure, Pyridin, 92%; c) $H_2C=CHMgBr$, THF, -78 °C \rightarrow 0 °C, 83%; d) 1. Ac_2O , DMAP, Pyridin, CH_2Cl_2 ; 2. $AlEt_3$, CH_2Cl_2 , -20 °C \rightarrow 23 °C, 69% über zwei Stufen; e) 1. $FeCl_3$, MeCN, -15 °C; 2. H_2O , 3-Pentanone, RF, CH_2N_2 , 70% über zwei Stufen; f) 1. 9-BBN, THF; 2. H_2O_2 , NaOAc; 3. PPTS; 4. Swern, 57% über vier Stufen; g) 1. $(MeO)_2P(O)CH_2CO_2Me$, LiCl, DBU; 2. LiOH, CH_2N_2 ; 3. Swern; 4. $(MeO)_3CH$, PPTS; 5. DIBAL-H, -78 °C; 6. Dess-Martin, 56% über sechs Stufen; h) 1. Benzol, 85 °C; 2. $BzI_2NH_2OCOCF_3$, Benzol, 50 °C, 88% über zwei Stufen; i) $[(Ph_3P)CuH]_6$, Benzol, H_2O , 85%,^[45a]

c) Synthese nach Paquette

Die Synthese von Paquette *et al.* beinhaltet die Synthese des Tricyclus **129** als zentralen Baustein.

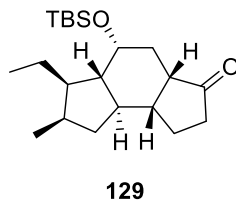
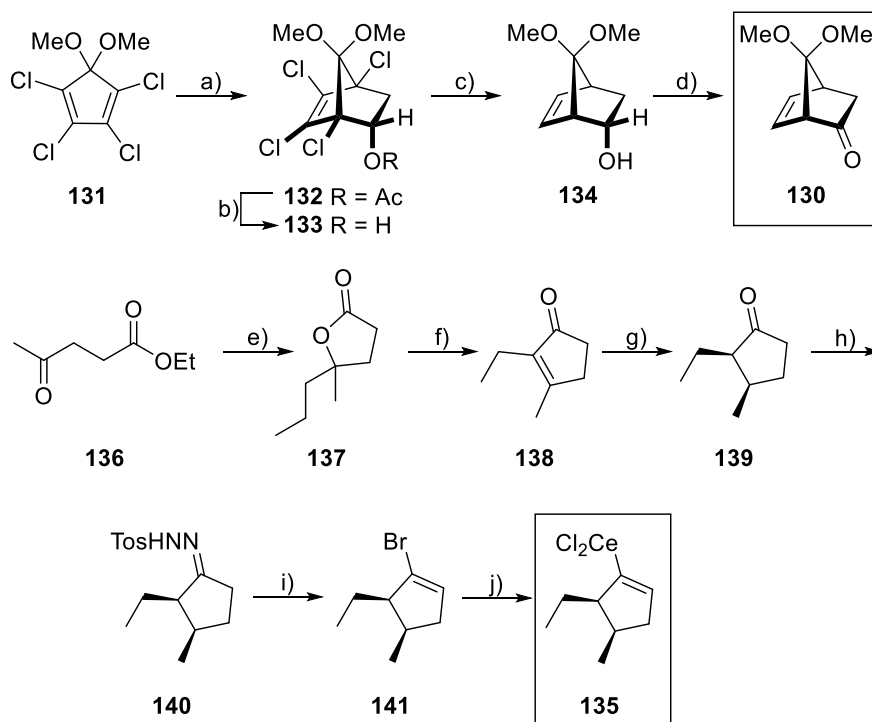


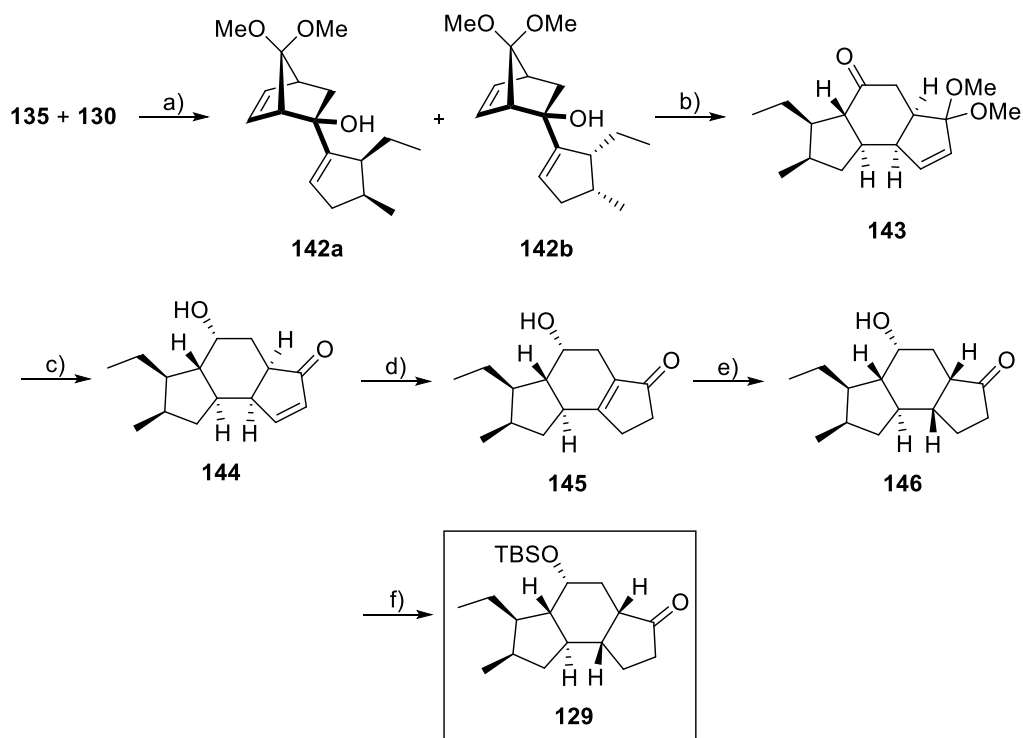
Abbildung 13: Struktur des Tricyclus **129**.

Die Herstellung des Tricyclus **129** beginnt mit der Synthese von 7,7-Dimethoxy-5-norbornen-2-on (**130**). Es wird ausgehend von 5,5-Dimethoxytetrachlorocyclopentadien (**131**) hergestellt. **131** wird in einer Diels-Alder-Reaktion mit Vinylacetat zum Acetat **132** umgesetzt. Es folgt die basische Hydrolyse zum Alkohol **133**. Eine anschließende reduktive Dechlorierung liefert den Alkohol **134**, welcher nach Jones zum Keton **130** oxidiert wird. Das ebenfalls benötigte Cer-Organyl **135** wird ausgehend von Ethyl-4-oxopentanoat (**136**) hergestellt. **136** wird in einer Grignard-Reaktion mit Propylmagnesiumbromid zum Lacton **137** umgesetzt und anschließend ins Enon **138** überführt. Dieses wird zum Keton **139** hydriert. Es folgt die Umsetzung zum Tosylhydrazon **140**, welches nach Shapiro anschließend in das Vinyl-Bromid **141** überführt wird. Die Umsetzung zum Cer-Organyl **135** schließt die Synthese ab.^[49]



Schema 10: Synthese der Bausteine **130** und **135** nach Paquette; Reagenzien und Bedingungen:
 a) Vinylacetat, RF, 91%; b) K_2CO_3 , MeOH, quant.; c) Na, NH_3 , EtOH, Et_2O , $-78\text{ }^\circ\text{C}$, 85%; d) Pyridin, CrO_3 , CH_2Cl_2 , $0\text{ }^\circ\text{C} \rightarrow RT$, 61%; e) Propylmagnesiumbromid, Benzol; f) PPA, $80\text{ }^\circ\text{C}$; g) H_2 , Petrolether, Rh/C, Na_2CO_3 , 92%; h) Tosylhydrazin, MeOH, 99%; i) $n-BuLi$, TMEDA, $-78\text{ }^\circ\text{C} \rightarrow RT$, 3 h $\rightarrow -78\text{ }^\circ\text{C}$, Bromcyanid, THF, 46%; j) $CeCl_3$, THF, $-78\text{ }^\circ\text{C}$.^[49]

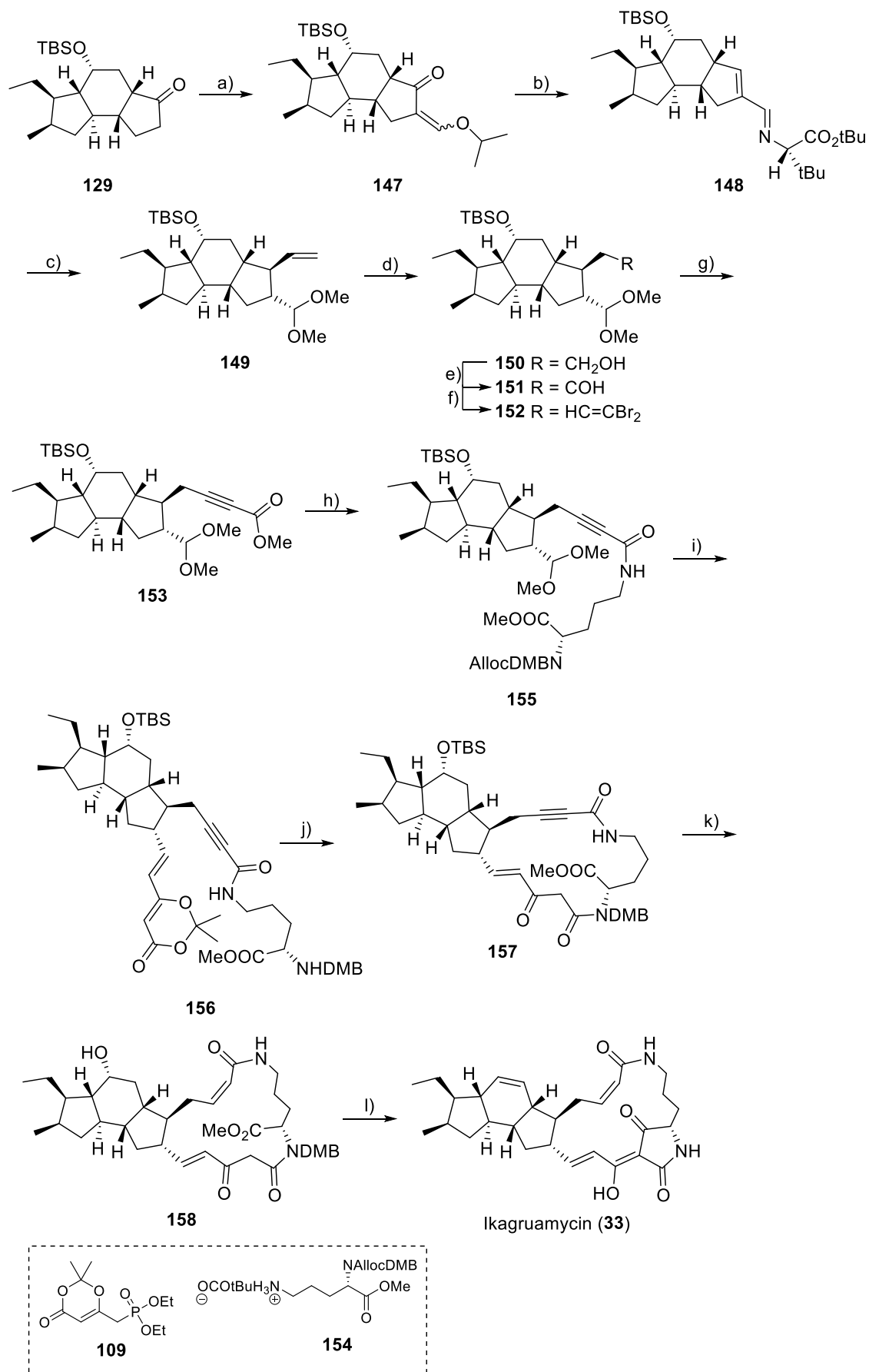
Das Cer-Organyl **135** wird *in situ* sofort mit dem Keton **130** umgesetzt. Die Reaktion liefert die isomeren Alkohole **142a** und **142b** (12:1). **142a** wird basisch zum Tricyclus **143** epimerisiert. Es folgt die Reduktion zum Alkohol **144** und eine baseninduzierte Umlagerung der Doppelbindung zum Tricyclus **145**. Die Reduktion der Doppelbindung (**146**) und eine anschließende Schützung der Alkoholfunktion liefern den fertigen Baustein **129**.^[50]



Schema 11: Synthese des Tricyclus **129** nach Paquette; Reagenzien und Bedingungen: a) *t*-BuLi, THF, -78 °C, 86%; b) KH, THF, 0 °C → RT; H₂O, 72%; c) 1. DIBAL-H, CH₂Cl₂, -78 °C; 2. 3 N HCl, Et₂O, 95%; d) K₂CO₃, MeOH, 60 °C, 98%; e) Li, NH₃, THF, -78 °C, 83%; f) Imidazol, TBSOTf, DMF, RT, 95%.^[50]

Der Tricyclus **129** wird dann in einer Eintopfreaktion zum Intermediat **147** umgesetzt. Es folgt die saure Hydrolyse zum Aldehyd und eine direkte Umsetzung zum Aldimin **148**. Eine anschließende Hydroborierung und Enantiomerentrennung liefern **149**. Es folgt die zweifache Oxidation zum Alkohol **150** und zum Aldehyd **151**, sowie die Umsetzung zum Dibromid **152** und eine Kettenverlängerung zum Ester **153**. Die Kupplung mit dem geschützten Ornithin **154** liefert das Amid **155**. Eine anschließende Transketalisierung und Kondensation mit dem Phosphonat **109** führen zu **156**. Die Freisetzung des Ketens resultiert in der Makrocyclisierung zum Cyclus **157**. Eine nachfolgende Lindlar Reduktion, die Entschützung der Alkoholfunktion und Dehydratisierung führen zum Cyclus **158**. Es folgen eine Dieckmann-Cyclisierung und schließlich die Entschützung zu Ikarugamycin (**33**).^[51]

Die Synthese besitzt eine Gesamtausbeute von 0,12% über 32 Stufen.



Schema 12: Synthese von Ikarugamycin (**33**) nach Paquette; Reagenzien und Bedingungen: a) $\text{KN}(\text{TMS})_2$,

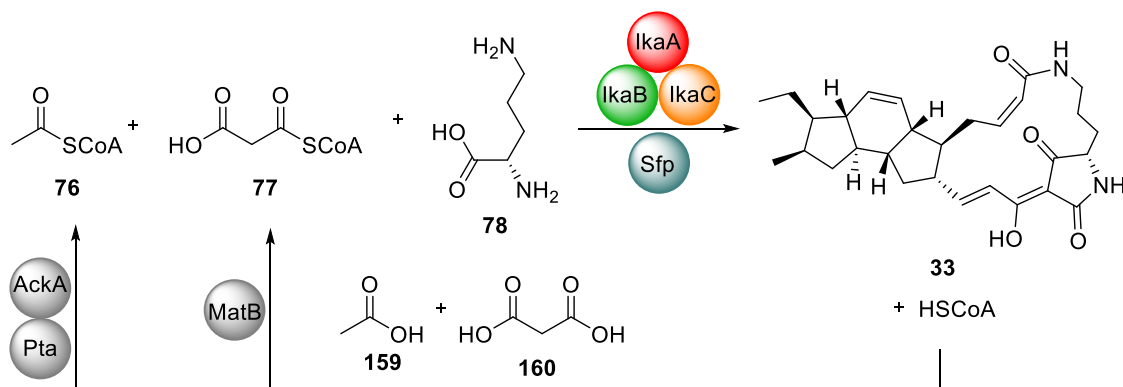
THF, HCO₂Et, (CH₃)₃CHI, HMPA, 67%; b) 1. DIBAL-H, CH₂Cl₂; 2. L-t-Leucin-t-Bu-ester, Et₂O, AcOH, MgSO₄, 72%; c) 1. H₂C=CHMgBr, THF, 58%; 2. HC(OMe)₃, TsOH, 97%; d) Disiamylboran, THF, H₂O₂, NaOH, H₂O, 87%; e) PCC, NaOAc, CH₂Cl₂; f) CBr₄, PPh₃, CH₂Cl₂; g) n-BuLi, THF, ClCO₂Me, 84% über drei Stufen; h) K₂CO₃, MeOH, H₂O, 2,4,6-(CH₃)₃PhSO₂Cl, THF, DMAP, **147**, 58%; i) 1. Aceton, TsOH; 2. KN(TMS)₂, **102**, THF; 3. Pd(PPh₃)₄, PPh₃, AcOH, THF; j) Toluol, 110 °C, 65% über vier Stufen; k) 1. H₂ (1 atm), 5% Pd-BaSO₄, Quinolin, 76%; 2. 48% HF, MeCN, 85%; l) 1. CH₃OC(O)NSO₂NEt₃, Benzol, RF, 40%; 2. KOt-Bu, t-BuOH, 70%; 3. TFA, 65 °C, 45%.^[51]

d) Biokatalytische Synthese nach Gulder

Die neueste Totalsynthese für **33** stammt von Gulder *et al.*^[45b] Besonders daran ist der biokatalytische Ansatz das komplexe Molekül aufzubauen. Dazu kamen ein iPKS/NRPS System und zwei Reduktasen zum Einsatz. So konnten fünfzehn C-C- und zwei C-N-Bindungen in einer biokatalytischen Eintopfsynthese geknüpft werden. Um die dazu nötigen Biokatalysatoren zu produzieren, wurden die Gene *ikaA*, *ikaB* und *ikaC* des Ikarugamycin-Produzenten *Streptomyces* sp. Tü6239 individuell in pHis8- und pGS-21-a-basierenden Expressionsvektoren geklont. Die rekombinante Produktion von *IkaB* und des großen iPKS/NRPS Systems *IkaA* wurde durch die Verwendung nativer Gene aus *Streptomyces* sp. Tü6239 erreicht. *IkaC* wurde als homologe Form aus *Salinispora arenicola* CNS-205 durch rekombinante Expression, geklont in pHis8, erhalten. Neben den biosynthetischen Enzymen *IkaABC* wurde noch die Phosphopanthetheinyltransferase (PPTase) Sfp des *Bacillus subtilis* ebenfalls in rekombinanter Form produziert. *IkaABC* und Sfp wurden dann in Puffer mit den entsprechend benötigten Cofaktoren (ATP, NADPH, FAD, MgCl₂) und den synthetischen Bausteinen Acetyl-CoA (**76**), Malonyl-CoA (**77**) und L-Ornithin (**78**) zur Reaktion gebracht. Nach Reaktion über Nacht und Aufreinigung via HPLC konnte Ikarugamycin (**33**) mit 9% Ausbeute erhalten werden.

Da die Ausgangsprodukte Acetyl-CoA (**76**) und Malonyl-CoA (**77**) sehr kostenintensiv sind, wurde die biokatalytische Synthese noch weiter verbessert, indem das enzymatische Triplet *IkaABC* mit einer *in situ* biokatalytischen Bildung von **76** und **77** aus Essigsäure (**159**) und Malonsäure (**160**) gekuppelt wurde. Zur Synthese von Acetyl-CoA (**76**) kam dafür ein enzymatisches System aus der Acetatkinase AckA und der Phosphotransacetylase Pta aus *E. coli* zum Einsatz. Zur Bildung von Malonyl-CoA (**77**) wurde die Malonyl-CoA Synthetase MatB aus *Streptomyces coelicolor* M1152 verwendet. Beide Gene wurden via PCR aus gDNA von *E. coli* und *S. coelicolor*

vervielfältigt, in pHis8 geklont und heterolog in *E. coli* BL21(DE3) produziert. Die Enzyme wurden direkt zu *IkaABC* gegeben und lieferten eine *in situ* Versorgung mit den beiden benötigten Präkursoren.



Schema 13: Biokatalytische Totalsynthese von Ikarugamycin (33) nach Gulder.^[45b]

2.4.2 Cylindramid

a) Synthese nach Laschat

Die Synthese von Cylindramid (60) nach Laschat^[46a] beinhaltet zunächst die Darstellung der drei zentralen Bausteine: Der Hydroxyornithin-Einheit **161**, des Tetrazolsulfons **162** und des Bicyclus **163**.

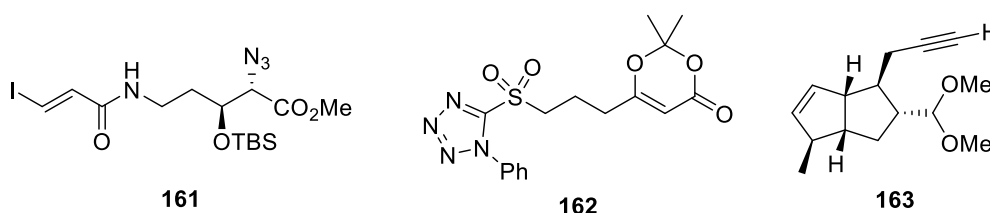
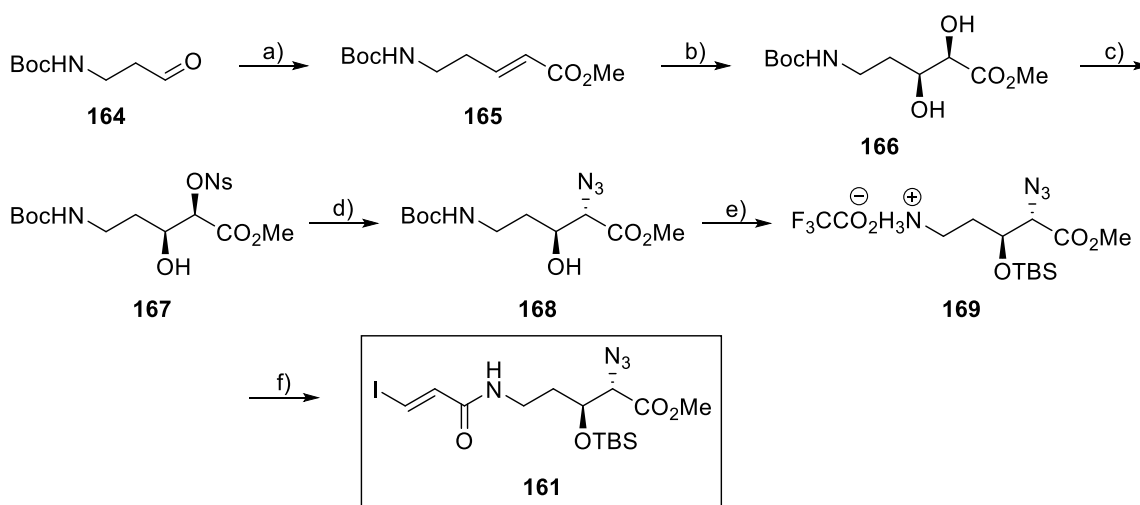


Abbildung 14: Strukturen der Hydroxyornithin-Einheit **161**, des Tetrazolsulfons **162** und des Bicyclus **163**.

Die Synthese der Hydroxyornithin-Einheit **161** beginnt mit N-Boc-3-aminopropanal (**164**), welches in einer Wittig-Reaktion zum α,β -ungesättigten Ester **165** umgesetzt wird. Nach asymmetrischer Sharpless Dihydroxylierung (**166**), Nosylierung (**167**) und Substitution mit einhergehender Inversion des Stereozentrums wird das Azid **168**

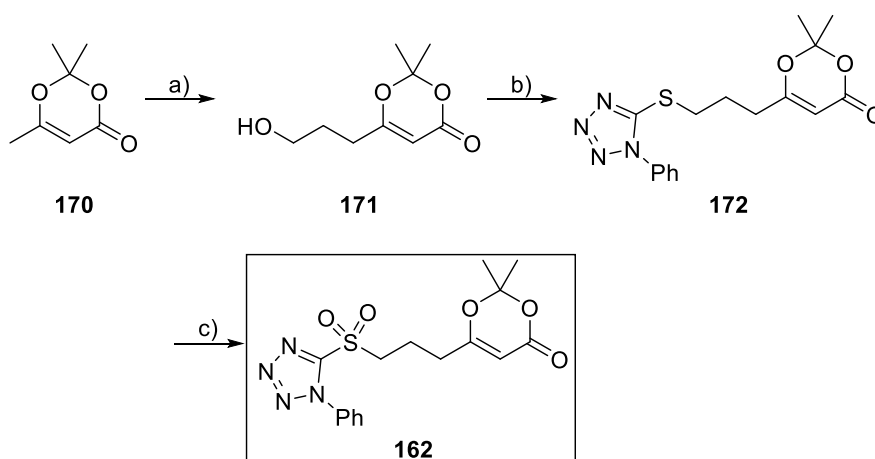
erhalten. Die saure Boc-Entschützung liefert das TFA-Salz **169**, welches mit 3-Iodacrylsäure zum fertigen Baustein **161** umgesetzt wird.



Schema 14: Synthese des Hydroxyornithin-Bausteins **161** nach Laschat; Reagenzien und Bedingungen:

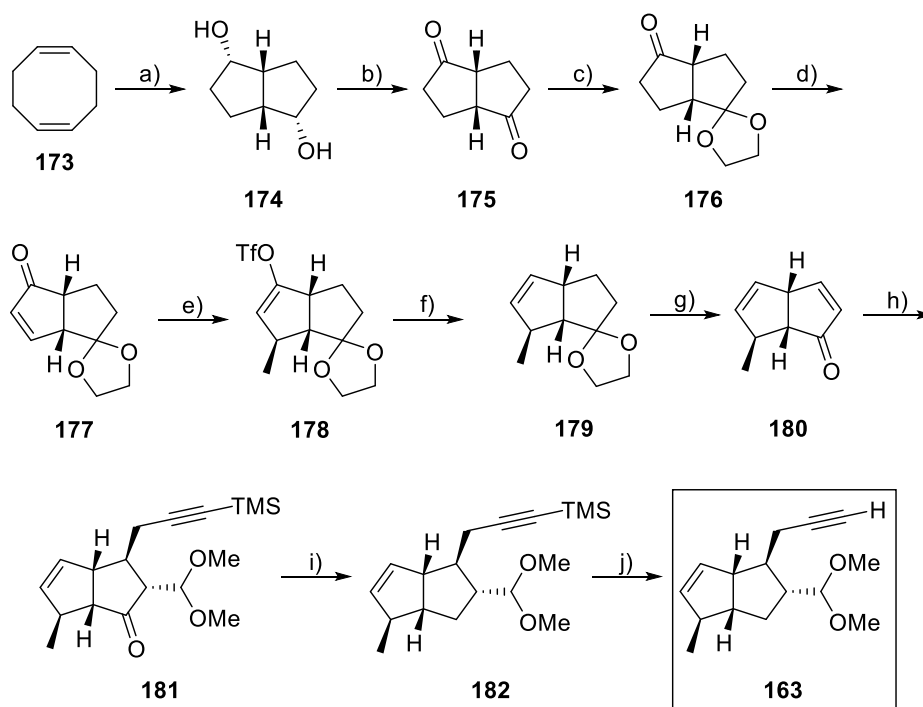
- a) $\text{Ph}_3\text{P}=\text{CH}_2\text{CO}_2\text{Me}$, CH_2Cl_2 , 87%; b) AD mix α , $t\text{-BuOH}$, H_2O , MeSO_2NH_2 , 0°C , 95% (96% ee);
c) NsCl , NEt_3 , CH_2Cl_2 , 4°C , 65%; d) NaN_3 , DMF , 50°C , 98%; e) 1. TBSCl , DMAP , DMF , RT; 2. TFA ,
 CH_2Cl_2 , 0°C , 99%; f) 3-Iodacrylsäure, DEPC , DMF , NEt_3 , 0°C , 83%.^[46a]

Für die Synthese des ebenfalls erforderlichen Tetrazolsulfons **162** wird das Dioxinon **170** allyliert und nach Ozonolyse der Alkohol **171** erhalten, welcher nach Mitsunobu zum Phenyltetrazolylsulfid **172** umgesetzt wird. Die Oxidation zum Sulfon liefert den fertigen Baustein **162**.



Schema 15: Synthese des Tetrazolsulfons **162** nach Laschat; Reagenzien und Bedingungen: a) 1. LDA , DMPU , THF , Allyliodid, $-40^\circ\text{C} \rightarrow \text{RT}$, 50%; 2. O_3 , $\text{MeOH}/\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{Pyridin}$ (4:4:1), -78°C , NaBH_4 , 64%;
b) Phenyltetrazolylsulfid, PPh_3 , DEAD , THF , 0°C , 72%; c) $(\text{NH}_4)_6\text{Mo}_7\text{O}_{24}$, H_2O_2 , EtOH , $0^\circ\text{C} \rightarrow \text{RT}$,
93%.^[46a]

Der dritte Baustein, Bicyclus **163**, wird ausgehend von Cycloocta-1,5-dien (**173**) hergestellt, welches nach einer transannularen palladiumkatalysierten Ringschlussreaktion und Enantiomerentrennung den Alkohol **174** liefert. Es folgt eine Swern-Oxidation zum Dion **175**. Nach der Umsetzung zum Monoacetal **176** über zwei Stufen wird dieses nach Nicolaou mit IBX zum Enon **177** oxidiert. Dieses wird zu Triflat **178** umgesetzt und anschließend reduziert (**179**). Die folgende Entschützung des Dioxolans und eine Nicolaou-Oxidation liefern das Pentalen **180**, welches mit TMS-geschütztem Propynilkuprat zum Intermediat **181** umgesetzt wird. Es folgt die Entfernung der Ketogruppe durch Barton-McCombie-Deoxygenierung (**182**). Die anschließende TMS-Entschützung liefert den fertigen Baustein **163**.

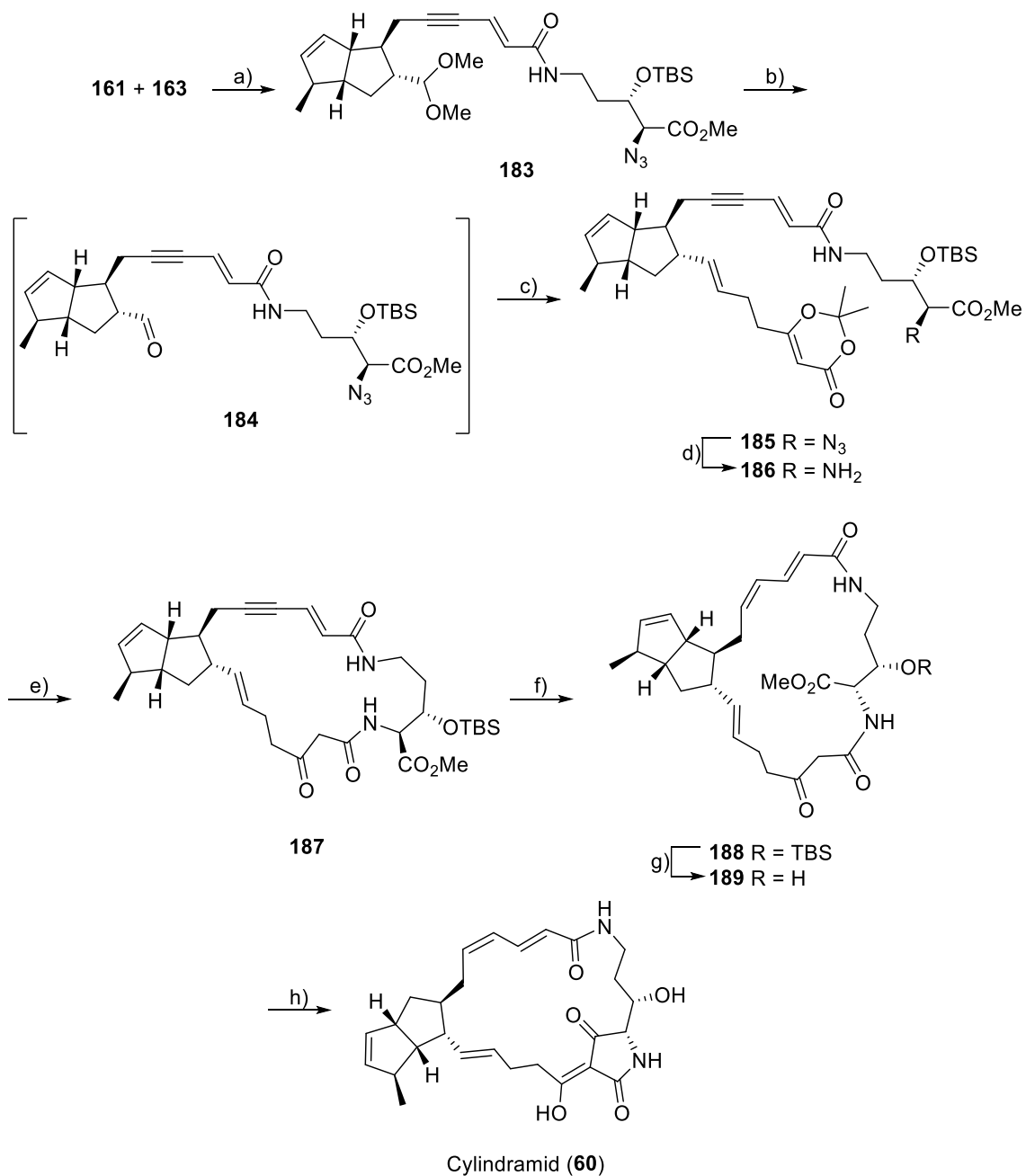


Schema 16: Synthese des Pentalenbausteins **163** nach Laschat; Reagenzien und Bedingungen:

- a) 1. 5% Pd(OAc)₂, Pb(OAc)₄, AcOH, RT, 75%; 2. Dowex 1x8, MeOH, RT, 99%;
 3. Enantiomerentrennung, 44% (98% ee); b) DMSO, (COCl)₂, NEt₃, CH₂Cl₂, -60 °C, 90%;
 c) 1. (CH₂OH)₂, TsOH, Toluol, 2. 1 N HCl, THF, RT, 85%; d) LDA, THF, TMSCl, -78 °C → -20 °C, MPO, IBX, DMSO, CH₂Cl₂, 63%; e) 1. Me₃CuLi, THF; 2. Comins Reagenz, -78 °C → 0 °C, 72%;
 f) [PdCl₂(dppf)], Et₃SiH, DMF, 60 °C, 90%; g) 1. PPTS, Aceton, H₂O, RF, quant.; 2. LDA, THF, TMSCl, -78 °C → -20 °C, MPO, IBX, DMSO, CH₂Cl₂, RT, 87%; h) 1. TMS-C≡CCH₃, t-BuLi, TMEDA, THF, -78 °C; 2. CuI, THF, -78 °C → 0 °C; 3. **173**, TMSCl, -40 °C → -15 °C, 4. BF₃·OEt₂, HC(OMe)₃, CH₂Cl₂, -20 °C, 63%; i) 1. NaBH₄, MeOH, 0 °C, 99%; 2. (Im)₂CS, DMAP, DCE, 80 °C; 3. Bu₃SnH, AIBN, Toluol, 110 °C, 57%; j) K₂CO₃, MeOH, RT, 99%.^[46a]

Die Kupplung der Bausteine **161** und **163** erfolgt nach Sonogashira und liefert das Enyn **183**. Nach der Entschützung zum intermediären Aldehyd **184** folgt die Julia-Kocienski-Olefinierung mit dem Tetrazolsulfon **162** zum Kupplungsprodukt **185**. Die Staudinger-Reduktion der Azidfunktion resultiert im Amin **186**, welches unter Hochverdünnung zum Lactam **187** cyclisiert wird. Es folgt eine Lindlar-Reduktion zum Z,E-Dien **188**, welches nach TBS-Entschützung das Macrolactam **189** liefert. Dieses wird nach Lacey-Dieckmann zu Cylindramid **60** cyclisiert.

Es handelt sich um eine 18-stufige Synthese mit 0,5% Gesamtausbeute.



Schema 17: Synthese von Cylindramid (60) nach Laschat; Reagenzien und Bedingungen: a) [Pd(PPh₃)₄], CuI, NEt₃, THF, RT, 91%; b) 1. PPTS, Aceton, H₂O, RF; 2. NaHMDS, DME, 162, -55 °C; c) 143, -55 °C → RT, 53%; d) PPh₃, THF, H₂O, RT; e) Toluol, 2,5x10⁻⁴ M, RF, 82%; f) H₂, Pd/BaSO₄, Quinolin, MeOH, 51%; g) HF/MeCN, RT, 96%; h) NaOMe, MeOH, 55 °C, 79%.^[46a]

b) Synthese nach Phillips

Bei Phillips *et al.*^[46b] spielen zwei Bausteine eine zentrale Rolle: Der Aldehyd **190** und das Hydroxyornithin-Derivat **191**.

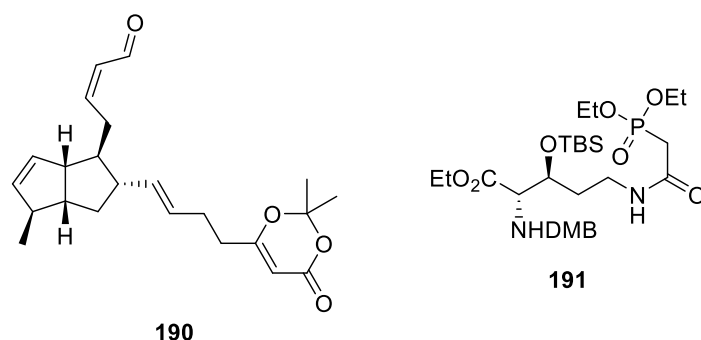
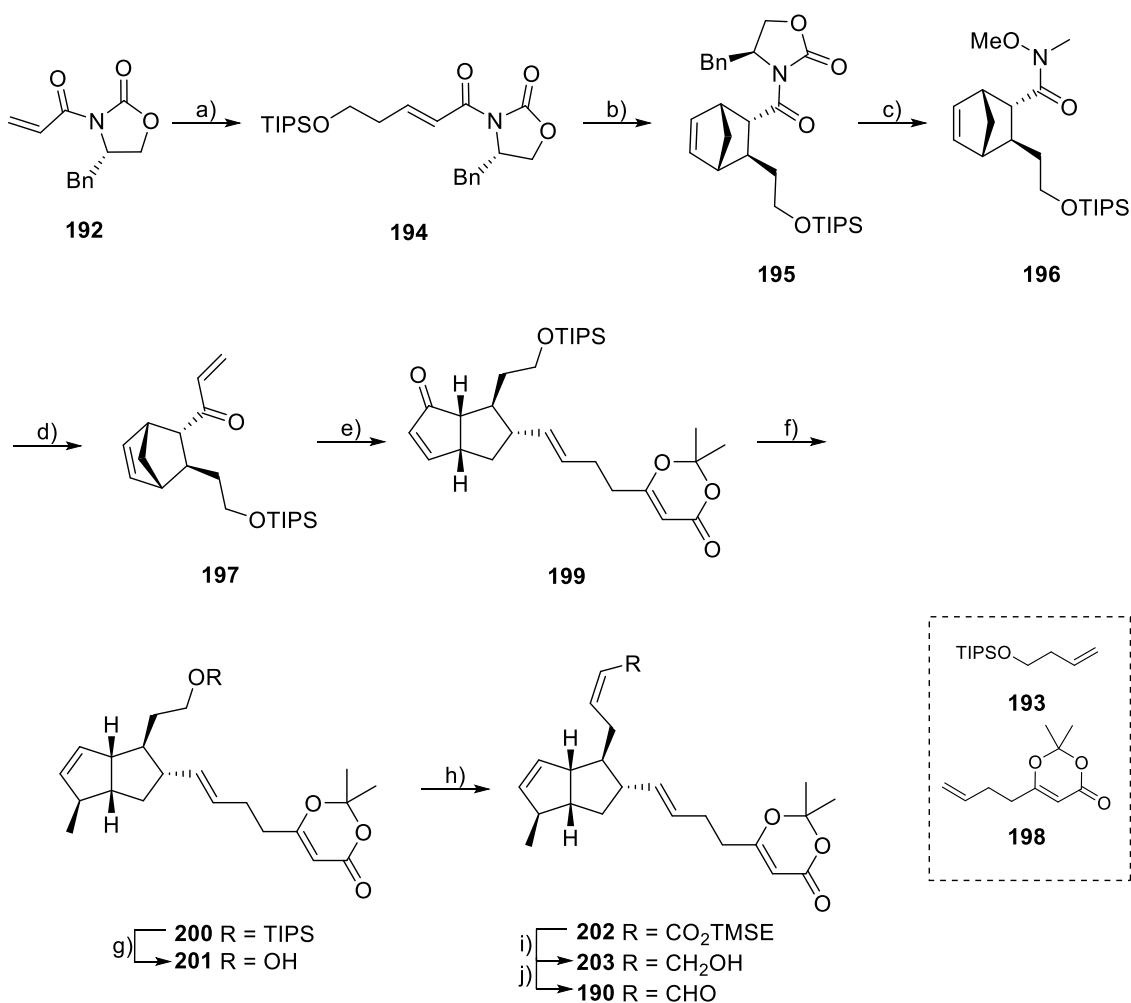


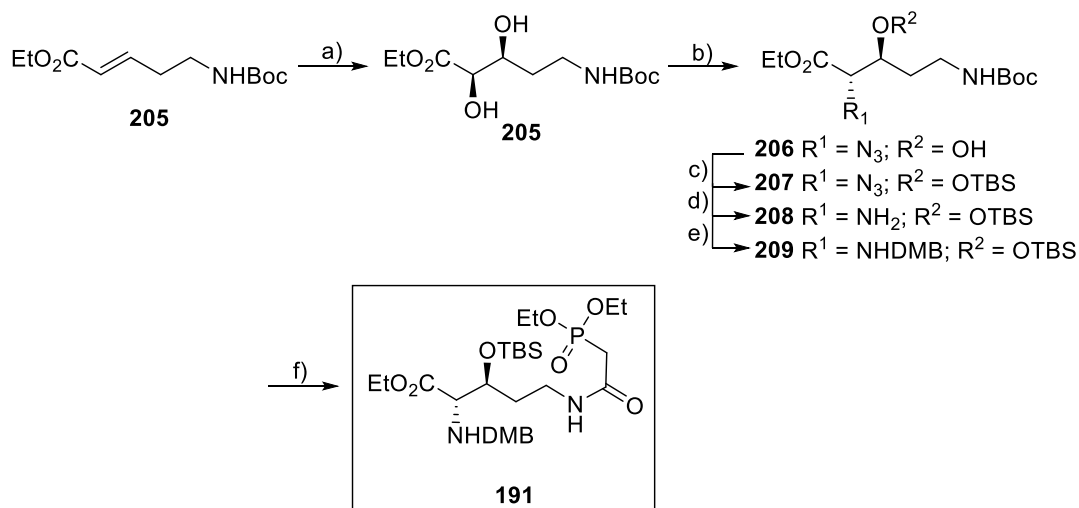
Abbildung 15: Strukturen des Aldehyds **190** und des Hydroxyornithin-Derivats **191**

Die Synthese des Aldehyds **190** beginnt ausgehend vom Acryloyloxazolidinon **192**, welches durch Kreuz-Metathese mit dem geschützten Alkohol **193** zum Intermediat **194** gekuppelt wird. Eine anschließende Diels-Alder Reaktion führt zu **195**. Es folgt die Hydrolyse des Oxazolidinons und die nachfolgende Kupplung mit HN(OMe)Me zum Weinreb-Amid **196**. Die Reaktion von **196** mit Vinylmagnesiumbromid führt zum Norbornen **197**. Dieses wird mit **198** in einer tandem Ring-Öffnungs-Ringschluss-Kreuzmetathese zu **199** umgesetzt. Es folgt eine Methylierung und die Reduktion des Ketons mit anschließender Eliminierung des sekundären Alkohols zu **200**. Der Alkohol wird freigesetzt (**201**) und oxidiert, sowie nach Still-Gennari zu **202** umgesetzt. Es folgen die TMSE-Entschützung zur Säure **203**, die Oxidation des gemischten Anhydrids und letztendlich eine Dess-Martin-Oxidation zum fertigen Aldehyd **190**.



*Schema 18: Synthese des Aldehyds **190** nach Phillips; Reagenzien und Bedingungen: a) 10% Grubbs II Katalysator, **193**, CH₂Cl₂, 40 °C, 59%; b) Cyclopentadien, Et₂AlCl, CH₂Cl₂, -78 °C, 96% (d.r. 45:1); c) 1. LiOH, H₂O₂, THF, H₂O, -10 °C; 2. HN(OMe)Me·HCl, DMAP, EDCI, CH₂Cl₂, 52% über zwei Stufen; d) H₂C=CHMgBr, THF, 67 °C, 98%; e) 4% Grubbs Katalysator, 3 eq **198**, CH₂Cl₂, 40 °C, 59%; f) 1. Me₂CuLi, Et₂O, -78 °C, 90%; 2. NaBH₄, MeOH, 0 °C; 3. Martin Sulfuran, CH₂Cl₂, 0 °C, 53% über zwei Stufen; g) HF/Pyridin, THF, 86%; h) 1. TPAP, NMO, CH₂Cl₂, 4 Å MS; 2. [Bis(2,2,2-trifluoroethoxy)phosphoryl]essig-säure(2-trimethylsilyl)ethylester, KHMDS, 18-C-6, THF, -78 °C, 51% über zwei Stufen; i) 1. TBAF, THF; 2. IBCF, NMM, THF, 0 °C; 3. NaBH₄, MeOH, H₂O, 50% über zwei Stufen; j) DMP, CH₂Cl₂, quant.^[46b]*

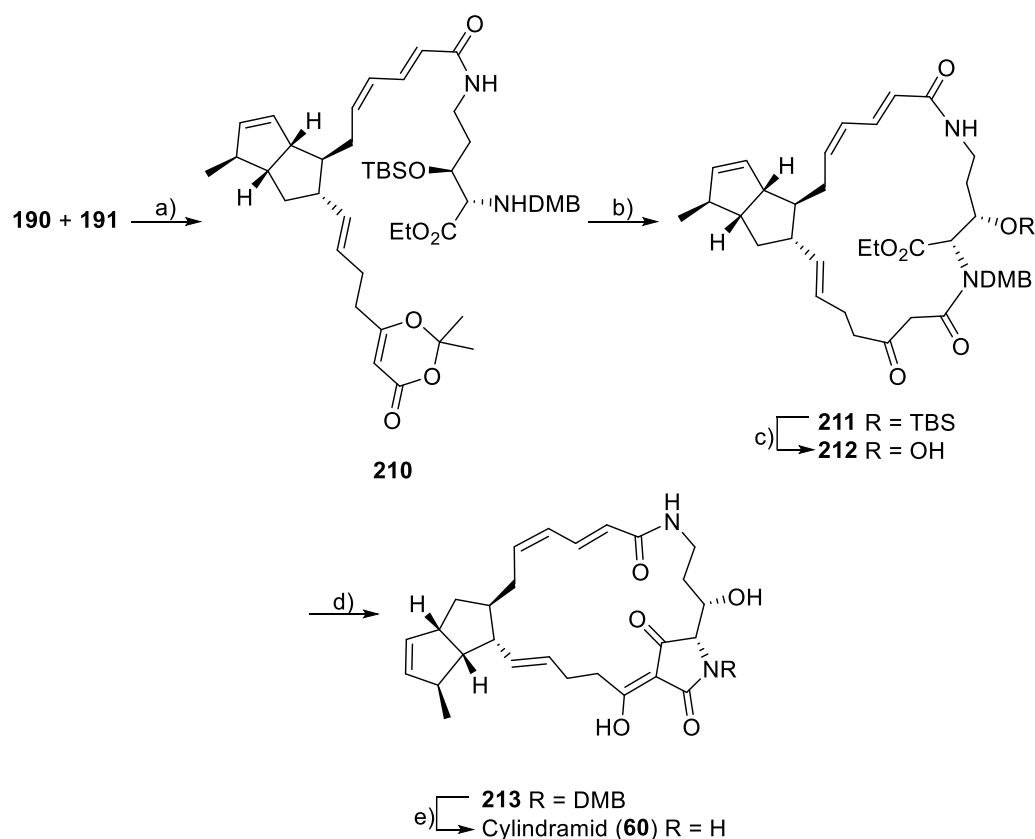
Der Hydroxyornithin-Baustein **191** wird aus dem α,β -ungesättigten Ester **204** hergestellt. **204** wird nach Sharpless asymmetrisch dihydroxyliert (**205**). Es folgt die Reaktion mit Thionylchlorid und Natriumazid zur Inversion des Stereozentrums (**206**), sowie die Schützung des Alkohols (**207**). Anschließend wird das Azid zum Amin **208** reduziert und die erhaltene Aminofunktion DMB-geschützt (**209**). Schließlich folgt die saure Entschützung des endständigenamins und Kupplung mit Diethylphosphonoessigsäure zum fertigen Baustein **191**.



Schema 19: Synthese des Ornithinbausteins **191** nach Phillips; Reagenzien und Bedingungen: a) AD mix α , MeSO_2NH_2 , $\text{H}_2\text{O}/t\text{-BuOH}$, 90%; b) 1. SOCl_2 , NEt_3 , CH_2Cl_2 ; 2. NaN_3 , DMF , $55\text{ }^\circ\text{C}$; c) TBSOTf , CH_2Cl_2 , 80% über drei Stufen; d) H_2 , Pd/C , EtOAc ; e) 2,4-Dimethoxybenzaldehyd, 4 Å MS, MeOH , NaBH_3CN , 70% über zwei Stufen; f) 1. THF , CH_2Cl_2 ; 2. Diethylphosphonoessigsäure, Thiazolidin-2-thion, EDCI , DMAP , NEt_3 , 61% über zwei Stufen.^[46b]

Die Bausteine **190** und **191** werden in einer HWE-Olefinierung miteinander zum Kupplungsprodukt **210** verknüpft. Es folgt die Makrocyclisierung zum β -Ketoamid **211**. Die Entschützung zum Alkohol **212** und eine nachfolgende Lacey-Dieckmann Cyclisierung liefern die Tetransäure **213**, welche zu Cylindramid (**60**) entschützt wird.

Es handelt sich um eine 21-stufige Synthese mit 0,6% Gesamtausbeute.



Schema 20: Synthese von Cyldramid (**60**) nach Phillips; Reagenzien und Bedingungen: a) NaHMDS, THF, $-78^\circ\text{C} \rightarrow \text{RT}$, 90%; b) Toluol, 105°C , 65%; c) HF, MeCN, 95%; d) NaOMe, MeOH, 90%; e) TFA, 67°C , 65%.^[46b]

2.4.3 Aburatubolactam A

Die Totalsynthese von Aburatubolactam A (**62**) wurde von Phillips *et al.*^[47] etabliert. Die beiden zentralen Bausteine hierbei sind das Stannan **214** und der Ornithin-Baustein **215**.

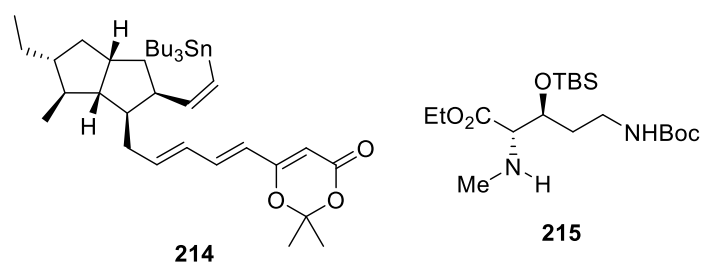
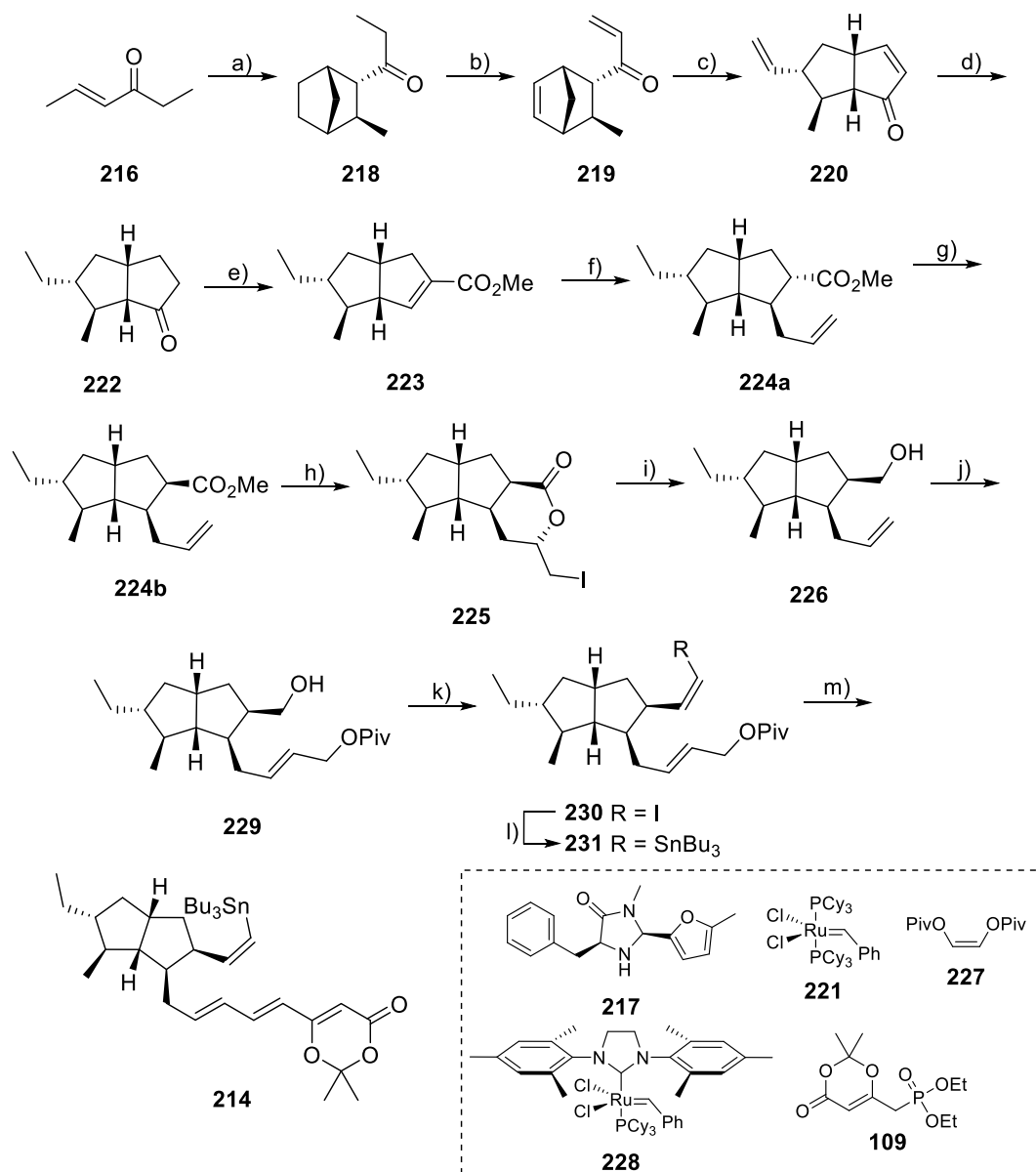


Abbildung 16: Strukturen des Stannans **214** und des Hydroxyornithin-Derivats **215**.

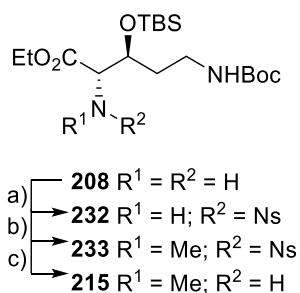
Zur Darstellung des Stannans **214** wird zunächst das Keton **216** mit Cyclopentadien in einer Diels-Alder-Reaktion in Gegenwart des MacMillan Katalysators **217** zum Keton

218 umgesetzt. Der Trimethylsilylenolether von **218** wird in das Enon **219** überführt. Die Umlagerung zum gewünschten Bicyclo[3.3.0]octen **220** wird durch den Einsatz des Grubbs Katalysators **221** erreicht. Es folgt die Reduktion beider Alkengruppen zum Intermediat **222**, eine Enolatacylierung mit Manders Reagenz, sowie eine anschließende Reduktion. Der erhaltene Alkohol wird mesyliert und eliminiert (**223**). Die Seitenkette wird über eine fluoridvermittelte Sakurai-Allylierung eingeführt (**224a**). Es folgen die Isomerisierung zu **224b**, eine Iodolactonisierung und die Diastereomerentrennung zum Iodolacton **225**. Die Öffnung des Lactons und eine Reduktion der resultierenden Säure liefern den Alkohol **226**. Eine Kreuzmethathese mit **227** in Anwesenheit des Grubbs Katalysators **228** führt zum Kupplungsprodukt **229**. Anschließend Oxidation und Olefinierung resultieren im Vinyljodid **230**, welches in Stannan **231** überführt wird. Die Oxidation des geschützten Alkohols und eine darauffolgende HWE-Olefinierung mit dem Phosphonat **109** führen zum fertigen Baustein **214**.



Schema 21: Synthese des Bausteins **214** nach Phillips; Reagenzien und Bedingungen: a) 20 mol% **217**, H₂O, 65%; b) 1. LiHMDS, TMSCl, THF; 2. Pd(OAc)₂, MeCN, 80%; c) 2,5 mol% **194**, Ethen (1 atm), CH₂Cl₂, 90%; d) 10% Pd/C (10 wt%), EtOAc, H₂, 94%; e) 1. LDA, NCCO₂Me, THF/DMPU; 2. NaBH₄, MeOH, 74%; 3. MsCl, DMAP, NEt₃, CH₂Cl₂; 4. NaH, MeOH/THF (5:1), 87%; f) Allyltrimethylsilan, TBAF, DMF/DMPU, 78% (d.r. 4:1); g) 1. LDA, TMSCl, THF; 2. HCl (1 N), (d.r. 2:1); h) I₂, MeCN, RT, 58%; i) 1. Zn, AcOH, THF/H₂O; 2. LAH, THF, 86%; j) **227**, 10 mol% **228**, CH₂Cl₂, 95%; k) 1. DMP, CH₂Cl₂; 2. [Ph₃PCH₂I]⁺I⁻, NaHMDS, THF, 82%; l) *t*-BuLi, Bu₃SnCl, THF, 85%; m) 1. DMP, CH₂Cl₂; 2. **109**, KHMDS, THF, 60%.^[47]

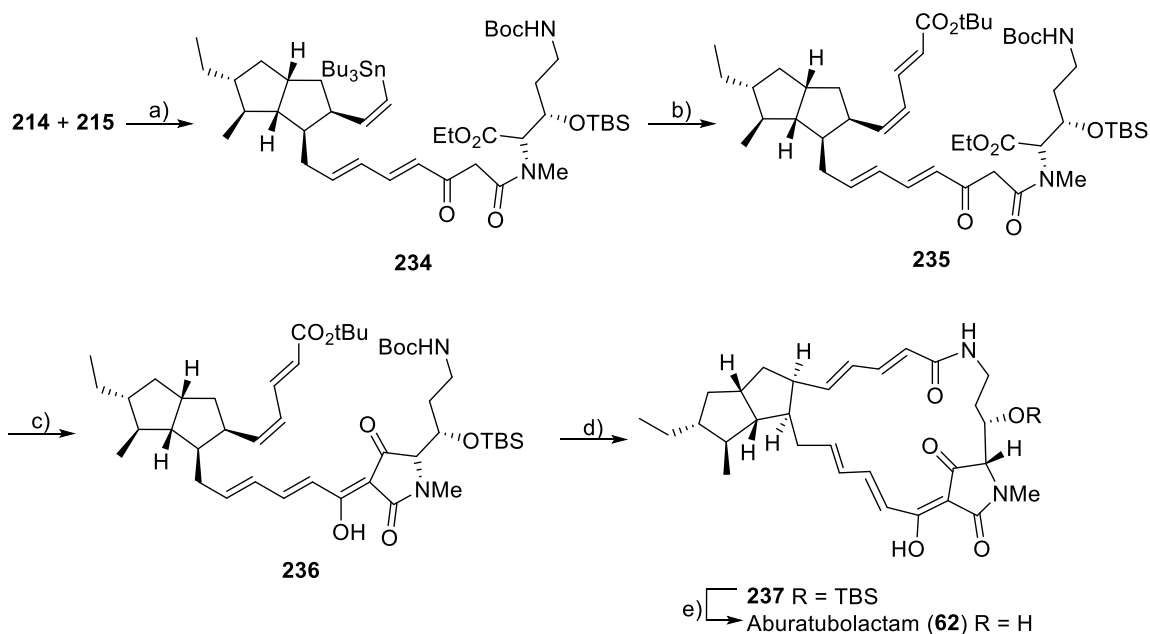
Der β -Hydroxyornithinbaustein **215** wird zunächst analog der Synthese von Cylindramid (**60**) hergestellt (vgl. Schema 19). Das somit erhaltene Amin **208** wird zum Intermediat **232** nosyliert. Es folgt die Einführung der Methylgruppe nach Mitsunobu (**233**). Die anschließende Nosyl-Entschützung liefert den fertigen Baustein **215**.



Schema 22: Synthese des Hydroxyornithinbausteins **215** nach Phillips; Reagenzien und Bedingungen: a) *NsCl*, *i*-*PrNEt*, CH_2Cl_2 , 94%; b) *MeOH*, Ph_3P , *DEAD*, *THF*; c) *PhSH*, K_2CO_3 , *DMF*, 82% über zwei Stufen.^[47]

Die Bausteine **214** und **215** werden zum β -Ketoamid **234** gekuppelt, das Produkt nach Stille mit *tert*-Butyl- β -Iodacrylat umgesetzt (**235**) und via Lacey-Dieckmann zur Tetramsäure **236** cyclisiert. Eine saure Entschützung mit gleichzeitiger Macrolactamisierung liefert den Cyclus **237**, welcher zum fertigen Aburatubolactam (**62**) entschützt wird.

Es handelt sich um eine 27-stufige Synthese mit 1% Gesamtausbeute.



Schema 23: Synthese von Aburatubolactam (**62**) nach Phillips; Reagenzien und Bedingungen: a) *Toluol*, 110 °C; b) *t*-Bu- β -Iodacrylat, $[\text{Pd}_2(\text{dba})_3]$, Ph_3As , *NMP*; c) *NaOMe*, *MeOH*, 50% über drei Stufen; d) 1. *TFA*, CH_2Cl_2 ; 2. *DEPC*, NEt_3 , *DMF*, 0 °C; e) *HF*, *MeCN*, 46% über drei Stufen.^[47]

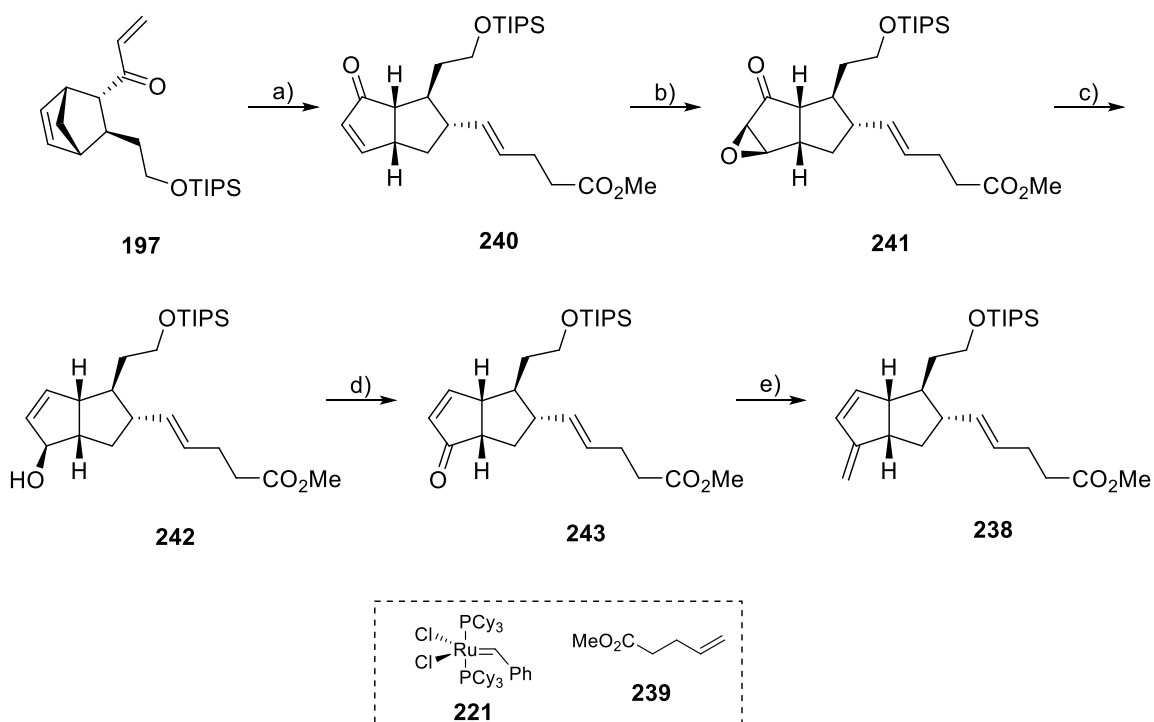
2.5 Teilsynthesen von PTM

Neben den bereits aufgeführten Synthesen sind zwei Teilsynthesen für PTM veröffentlicht, für die es noch keine Totalsynthesen gibt. Eine für das A/B-Ringsystem von Geodin A (**61**)^[52], und eine für das A/B-Ringsystem von Clifednamid A (**36**).^[53]

2.5.1 Geodin A

Die Synthese des A/B-Ringsystems von Geodin A (**238**) verläuft zunächst analog der von Cylindramid (**60**, vgl. Kapitel 2.4.2, Schema 18). Der so erhaltene Baustein **197** wird dann mit dem Ester **239** zweistufig in einer tandem Ring-Öffnungs-Ringschluss-Metathese mit dem Katalysator **221** zum Bicyclus **240** umgesetzt. **240** wird anschließend zu **241** epoxidiert und dann durch eine *in situ* Wharton-Fragmentierung in den Alkohol **242** überführt. Dieser wird durch Dess-Martin-Oxidation zum Enon **243** umgesetzt und schließlich zum fertigen A/B-Ringsystem **238** olefiniert.^[52]

Die Synthese umfasst elf Stufen mit einer Gesamtausbeute von 10%.

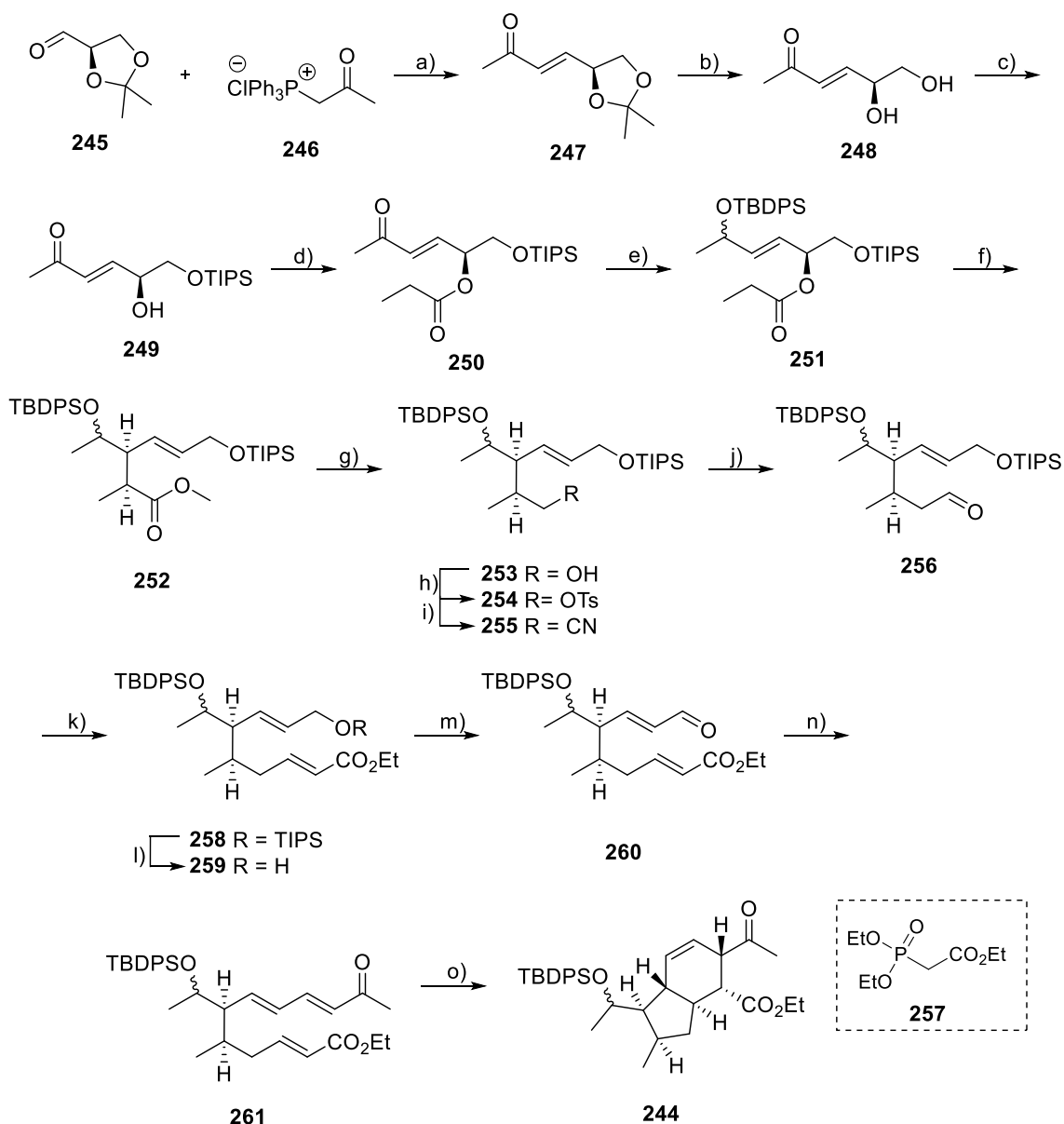


Schema 24: Synthese des A/B-Ringsystems von Geodin A (**238**); Reagenzien und Bedingungen:
a) 1. 4 mol% **221**, 2,5 eq **239**, CH_2Cl_2 , 45 °C; 2. PhSH , AIBN, Toluol, 110 °C, 84%; b) 30% H_2O_2 , NaOH, MeOH/THF, -5 °C, 92% (*dr* > 95:5); c) H_2NNH_2 , AcOH, EtOH, RT; d) DMP, CH_2Cl_2 , RT, 80% über zwei Stufen; e) Cp_2TiMe_2 , Toluol, 58%.^[52]

2.5.2 Clifednamid A

Die Synthese des A/B-Ringsystems von Clifednamid A (**244**) beginnt mit der Olefinierung des Aldehyds **245** mit dem Phosphoniumsalz **246**. Sie liefert das Enon **247**, welches zum Diol **248** entschützt wird. Es folgt die Schützung des endständigen Alkohols (**249**) und die Reaktion mit Propionylchlorid zum Ester **250**. Die Ketogruppe wird geschützt (**251**). Eine anschließende, baseninduzierte Umlagerung resultiert in **252**. Es folgt die Reduktion des Esters zum Alkohol **253**, Umsetzung zum Tosylat **254** und zum Nitril **255**. Die Reduktion des Nitrils führt zum Aldehyd **256**, welcher mit dem Phosphonat **257** zum Ester **258** umgesetzt wird. Die anschließende Entschützung des Alkohols (**259**) und dessen Oxidation liefern den Aldehyd **260**, welcher unter erneuter Verwendung des Salzes **246** zum Enon **261** umgesetzt wird. Die folgende Diels-Alder-Reaktion liefert das fertige A/B-Ringsystem **244**.^[53]

Die Synthese umfasst 17 Stufen und besitzt eine Gesamtausbeute von 0,5%.

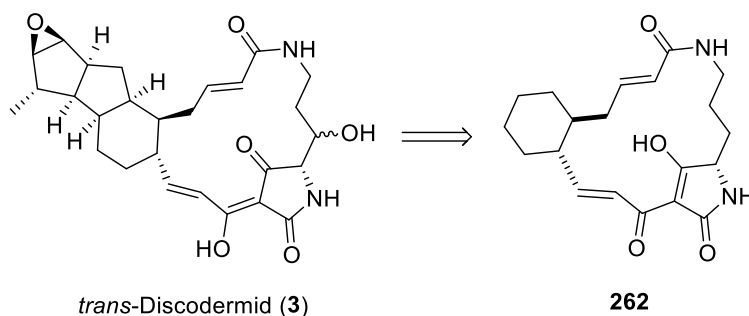


Schema 25: Synthese des A/B-Ringsystems von Clifednamid A (**244**) nach Laschat: Reagenzien und Bedingungen: a) NEt_3 , CH_2Cl_2 , RF, 60%; b) $\text{AcOH}/\text{H}_2\text{O}/\text{THF}$ (4:2:1), RF, quant.; c) TIPSCl , Imidazol, DMF, $0^\circ\text{C} \rightarrow \text{RT}$, 88%; d) Propionylchlorid, Pyridin, CH_2Cl_2 , $0^\circ\text{C} \rightarrow \text{RT}$, 97%; e) 1. NaBH_4 , EtOH, RT; 2. TBDPSCl , Imidazol, DMF, RT, 70%; f) 1. LDA, TMSCl , THF, $-100^\circ\text{C} \rightarrow \text{RT}$; 2. CH_2N_2 , Et_2O , 0°C , 52%; g) DIBAL, THF, 0°C , quant.; h) $p\text{-TsCl}$, NEt_3 , DMAP, CH_2Cl_2 , $0^\circ\text{C} \rightarrow \text{RT}$, 82%; i) KCN, DMF, 80°C , 72%; j) DIBAL, Hexan, -78°C , 99%; k) **257**, DBU, LiCl, $\text{MeCN}/\text{CH}_2\text{Cl}_2$ (1:1), $0^\circ\text{C} \rightarrow \text{RT}$, 85%; l) TBAF, THF, 0°C , 48%; m) DMP, CH_2Cl_2 , 0°C , 80%; n) **246**, NEt_3 , CH_2Cl_2 , RF, 38%; p) BHT, Toluol, RF, 4 d, 33%.^[53]

3. Arbeiten der Gruppe Schobert: Entwicklung einer neuen Synthesestrategie für PTM

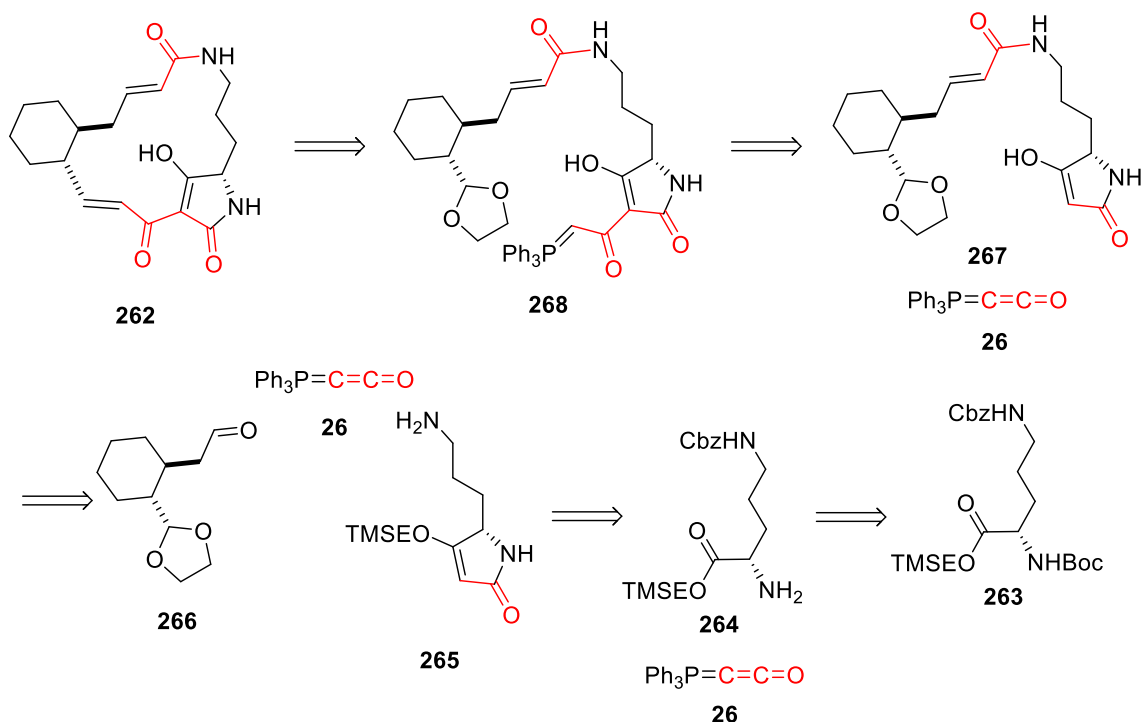
Die Arbeitsgruppe Schobert machte es sich zur Aufgabe, eine neuartige Synthesestrategie für PTM zu entwickeln. Sie sollte auf der mehrfachen Verwendung des kumulierten Phosphorylids $\text{Ph}_3\text{P}=\text{C}=\text{C}=\text{O}$ (**26**) basieren.

Dr. Markus Winterer^[7] ging davon aus, dass die obere Doppelbindung von Discodermid (**3**) *trans*-konfiguriert ist. Er entwickelte basierend auf der Struktur von *trans*-Discodermid (**3**) die vereinfachte Modellverbindung **262**. Dafür wurde der Tetracyclus auf einen Cyclohexanring reduziert und die Hydroxygruppe am Ornithin weggelassen.



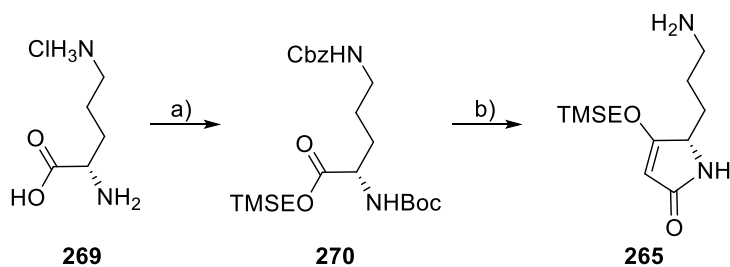
Schema 26: Strukturen von *trans*-Discodermid (**3**) und des Modells **262** nach Winterer.^[7]

Um das Modell **262** herzustellen, sollte zunächst ausgehend vom voll geschützten Ornithin **263** nach der Freisetzung der Aminofunktion (**264**) unter Verwendung von Ketenylidentriphenylphosphoran (**26**) das TMSE-geschützte Tetramat **265** synthetisiert werden. Dieses sollte mit **26** und dem Modellaldehyd **266** in einer Drei-Komponenten-Reaktion zum Kupplungsprodukt **267** reagieren, welches erneut mit **26** zum 3-Acilylid **268** umgesetzt werden sollte. Nach Entschützung sollte das Ylid dann mit der freien Aldehydgruppe zum fertigen Modell **262** reagieren.^[7]



Schema 27: Syntheseplan des Modells **262** nach Winterer.^[7]

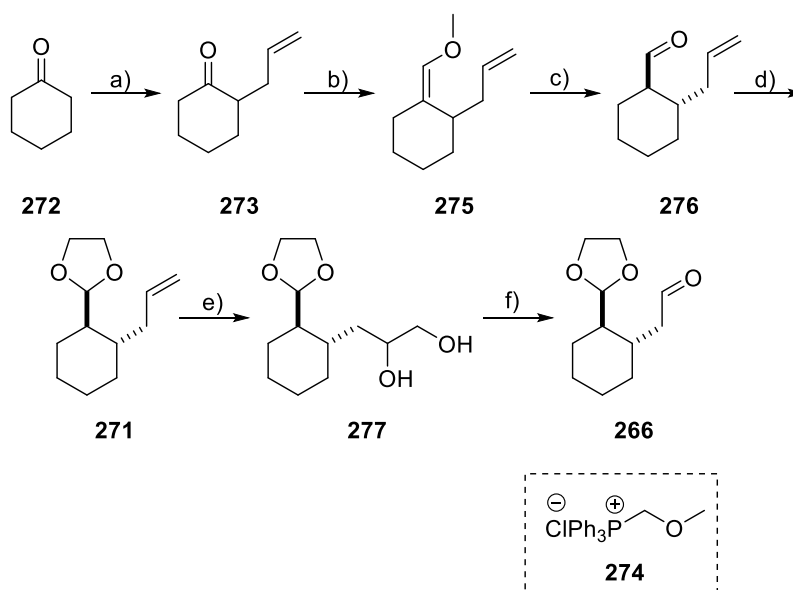
Zur Darstellung des Tetramats **265** wurde L-Ornithin Hydrochlorid (**269**) zunächst über vier Stufen orthogonal geschützt (**270**). Nach der sauren Freisetzung der Aminofunktion wurde mit $\text{Ph}_3\text{P}=\text{C}=\text{C}=\text{O}$ (**26**) cyclisiert und zum fertigen Baustein **265** entschützt. Die Gesamtausbeute betrug 13% über sieben Stufen.^[7]



Schema 28: Synthese des Tetramats **265** nach Winterer; Reagenzien und Bedingungen: a) 1. $\text{Cu}(\text{OAc})_2$, CbzCl , $\text{H}_2\text{O}/\text{Aceton}$, dann EDTA, 55% über zwei Stufen; 2. NaOH , Boc_2O , 1,4-Dioxan, 83%; 3. DCC, TMSEOH, CuI , THF, RF, 43%; b) 1. $\text{HCl}/1,4\text{-Dioxan}$ (4 M), dann Na_2CO_3 , quant.; 2. **26**, THF, RF, 79%; 3. H_2 , Pd/C , MeOH, 85%.^[7]

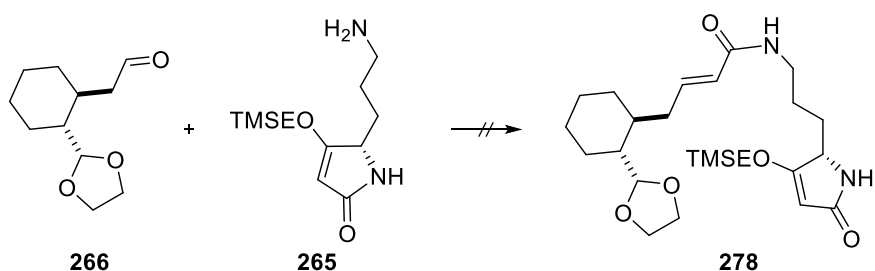
Winterer entwickelte die Synthese des Modellaldehyds **266** in Anlehnung zur Synthese von *trans*-2-(2-Allylcyclohexyl)-1,3-dioxolan (**271**) von Kuroda *et al.*^[54] Ausgehend von

Cyclohexanon (**272**) wurde durch α -Allylierung (**273**) und anschließende Olefinierung mit Methoxymethyltriphenylid, welches *in situ* aus dem Phosphoniumchlorid **274** gebildet wurde (**275**), saurer Freisetzung der Aldehydfunktion mit einhergehender *trans*-Isomerisierung (**276**), Acetalisierung (**271**), Dihydroxylierung (**277**) und Criegee-Spaltung der Modellaldehyd **266** mit einer Gesamtausbeute von 8% über sechs Stufen hergestellt.^[7]



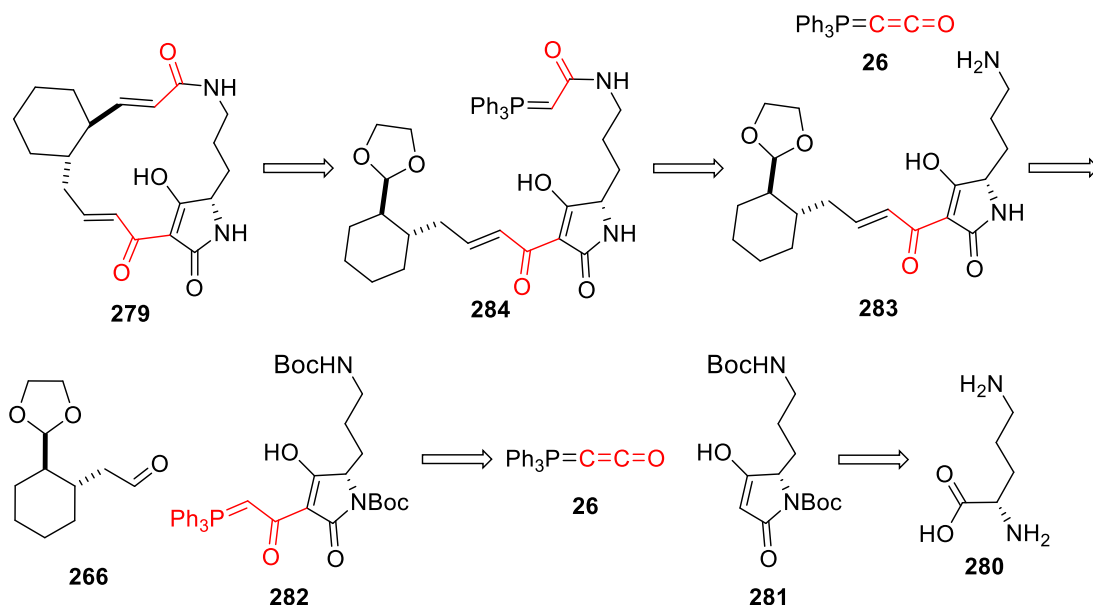
Schema 29: Synthese des Modellaldehyds **266** nach Winterer; Reagenzien und Bedingungen:
 a) Allylbromid, NaNH_2 , Et_2O , RF, 46%; b) **274**, $n\text{-BuLi}$, THF, $0^\circ\text{C} \rightarrow \text{RT}$, 70%; c) 2 N HCl, THF, RT, 3 d, 46%; d) Ethylenglykol, PPTS, Benzol, RF, 86%; e) NMO, K_2OsO_4 , Aceton/ H_2O , 0°C , 72%;
 f) $\text{Pb}(\text{OAc})_4$, CH_2Cl_2 , 92%.^[7]

Die Kupplung der Bausteine **265** und **266** in einer Drei-Komponenten-Reaktion mit **26** konnte jedoch nicht erzielt werden, da sich entweder kein Umsatz zum Produkt **278** beobachten lies, oder Zersetzung auftrat. Winterer vermutete eine Nebenreaktion des Ornithinesters.^[7]



Schema 30: Versuchte Kupplung der Bausteine durch eine Drei-Komponenten-Reaktion; Reagenzien und Bedingungen: **26**, THF, RT \rightarrow RF.^[7]

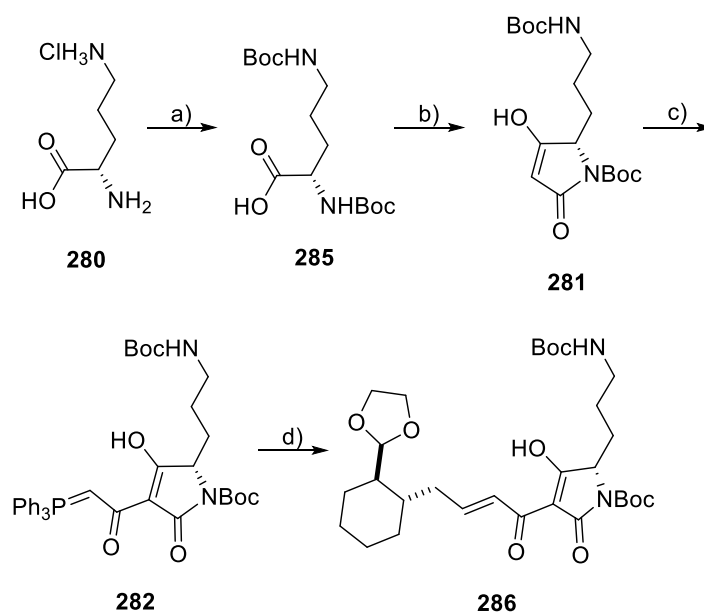
Die Strategie wurde zum in Schema 31 dargestellten Synthesepfad mit dem neuen Modell **279** geändert. Zur Synthese desselben sollte zunächst das von L-Ornithin Hydrochlorid (**280**) abgeleitete, Boc-geschützte Tetramat **281** synthetisiert werden. Anstatt die Tetramsäurefunktion wie zuvor mit $\text{Ph}_3\text{P}=\text{C}=\text{C}=\text{O}$ (**26**) einzuführen, sollte zur Verbesserung der Ausbeuten der Ringschluss mit Meldrumsäure und EDC durchgeführt werden. **281** sollte mit **26** zum 3-Acylid **282** umgesetzt und mit dem Modellaldehyd **266** in einer Wittig-Reaktion zum Kupplungsprodukt **283** reagieren. Nach Entschützung sollte durch erneute Verwendung von $\text{Ph}_3\text{P}=\text{C}=\text{C}=\text{O}$ (**26**) das Amidylid **284** geschaffen werden, welches mit der entschützten Aldehydgruppe zum fertigen Modellcyclus **279** reagieren sollte.^[7]



Schema 31: Synthesepfad der Modellverbindung **279** nach Winterer.^[7]

Hierzu wurde L-Ornithin Hydrochlorid (**280**) zunächst bis-Boc-geschützt (**285**). Die Ausbeute betrug 95% für **285**. Es wurde die Tetramsäure **281** mit 98% Ausbeute hergestellt und mit $\text{Ph}_3\text{P}=\text{C}=\text{C}=\text{O}$ (**26**) quantitativ in das Ylid **282** überführt, welches mit dem Modellaldehyd **266** und KOt-Bu zu **286** weiter umgesetzt wurde. Das Produkt ließ sich allerdings nur mit Hilfe der präparativen HPLC aufreinigen und konnte lediglich mit einer Ausbeute von 20% erhalten werden.^[7]

Da zur Synthese des Makrocyclus **279** noch etliche weitere Syntheseschritte nötig sind, konnte dieser Weg nicht als zielführend angesehen werden.



Schema 32: Synthese des Kupplungsprodukts **286**; Reagenzien und Bedingungen: a) Boc_2O , NaOH , H_2O , 1,4-Dioxan, 95%; b) Meldrumsäure, $\text{EDC}\cdot\text{HCl}$, CH_2Cl_2 , RT, 98%; c) **26**, THF, RF, quant.; d) KOt-Bu , **266**, THF, RF, 20%.^[7]

Spezieller Teil

1. Weiterführende Arbeiten am Modell nach Winterer

1.1 Optimierung der Synthese des Modellaldehyds

Die Synthese des Modellaldehyds **266** wurde optimiert. Durch Darstellung des 2-Allylcyclohexanons (**273**) nach Vanderwerf *et al.*^[55] konnte die Ausbeute auf 48% gesteigert werden. Die nach wie vor schlechte Ausbeute wird durch die Durchführbarkeit der Reaktion im Multigrammaßstab, die günstigen Edukte und die Möglichkeit der destillativen Aufreinigung wettgemacht. Das zur Kupplung benötigte Methoxymethyltriphenylphosphoniumchlorid (**274**) konnte ebenfalls im großen Maßstab und mit einer ausgezeichneten Ausbeute von 94% erhalten werden.^[56]

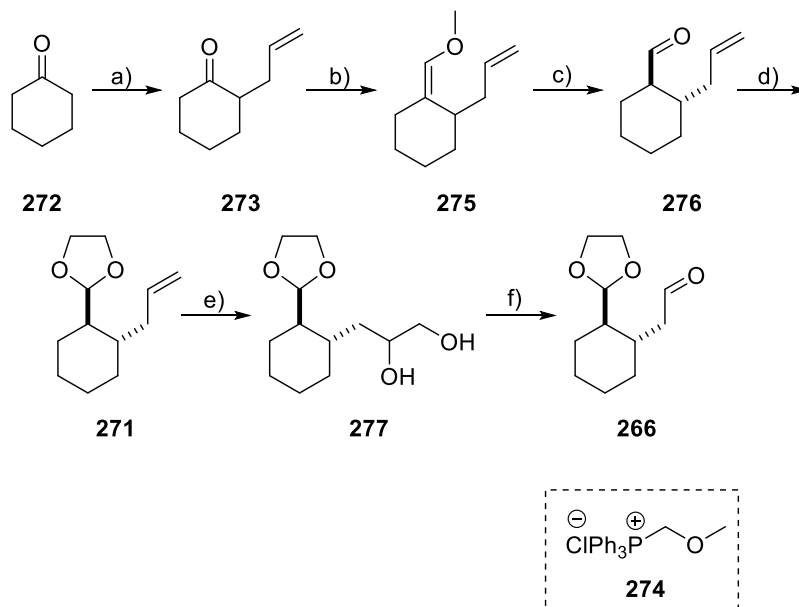
Die folgende Wittig Reaktion zum Enoether **275** wurde optimiert. Ein Wechsel der Base von BuLi zu NaHMDS lieferte eine Verbesserung der Ausbeute auf ausgezeichnete 95%. Dabei erwies es sich als essentiell, das NaHMDS *in situ* aus Natriumamid und Hexadimethylsilazan zu bilden und das Salz **274** zur frischen NaHMDS-Lösung zu geben. Versuche mit kommerziell erhältlicher NaHMDS-Lösung lieferten deutlich schlechtere Ergebnisse.

Die wichtigste Veränderung der Route betrifft die folgende Freisetzung des Aldehyds **276** mit gleichzeitiger *cis-trans*-Isomerisierung. Sie wurde analog Kuroda *et al.*^[54] zweistufig durchgeführt und lieferte eine quantitative Ausbeute bei deutlich verkürzter Reaktionszeit.

Die Glykolschätzung zum Dioxolan **271** konnte in ihrer Ausbeute auf ausgezeichnete 93% gesteigert werden. Ein Wechsel von Benzol zum weniger toxischen Toluol als Lösungsmittel führte zu schlechteren Ausbeuten, welche vermutlich auf die höheren Reaktionstemperaturen zurückzuführen sind, weswegen Benzol beibehalten werden musste. Auch erwies sich das Dioxolan **271** als nicht stabil während der destillativen Aufreinigung, es trat teilweise Zersetzung auf. Die Aufreinigung durch Säulenchromatographie war an dieser Stelle unerlässlich.

Die Synthese des Diols **277** wurde erfolgreich mit quantitativer Ausbeute durchgeführt.

Auch die folgende Criegee-Spaltung zum fertigen Aldehyd **266** verlief mit einer ausgezeichneten Ausbeute von 94%. Hierbei war es wichtig, frisch umkristallisiertes $\text{Pb}(\text{OAc})_4$ zu verwenden, ansonsten wurden Einbrüche der Ausbeute verzeichnet.

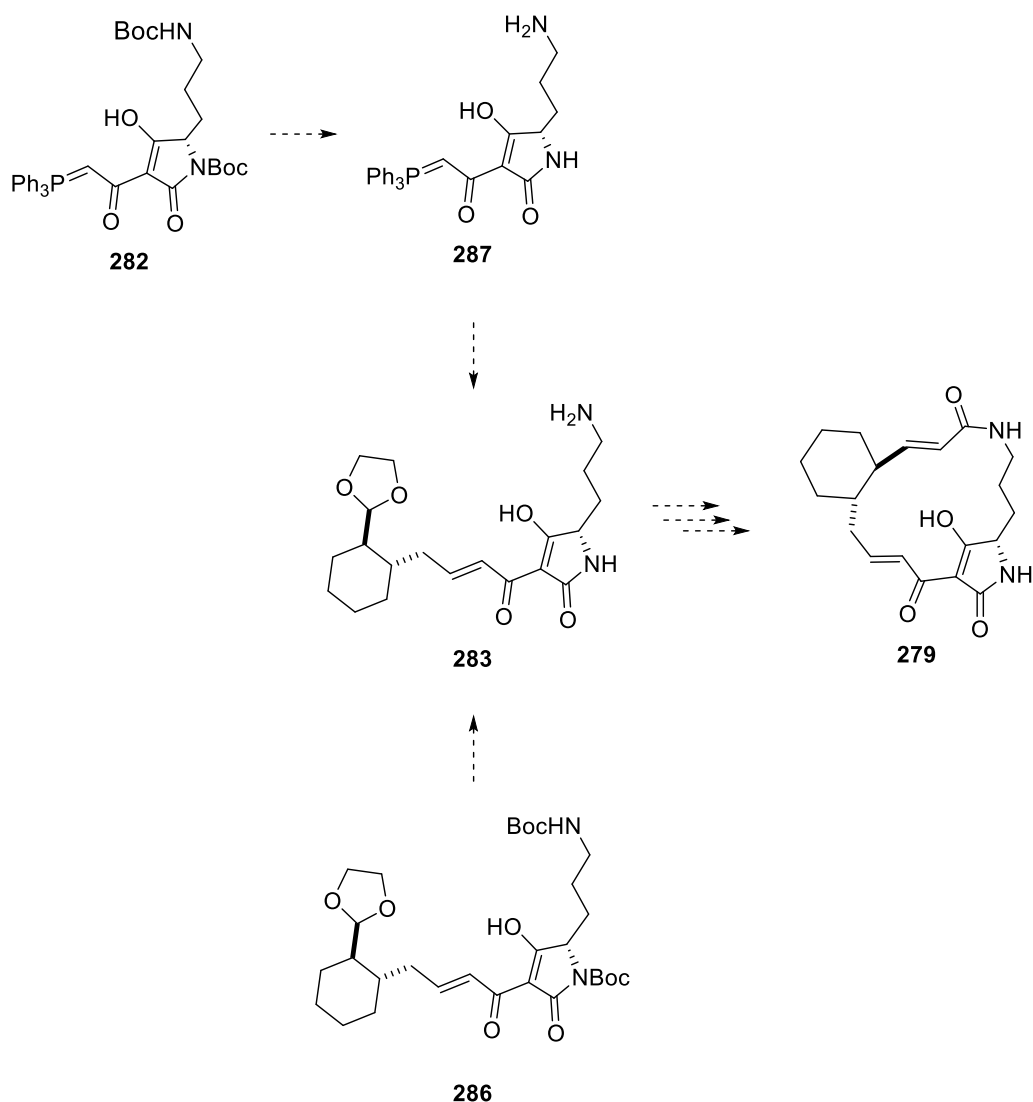


Schema 33: Optimierte Synthese des Modellaldehyds **266**; Reagenzien und Bedingungen: a) Allylbromid, NaNH_2 , Et_2O , 48%; b) **274**, NaHMDS , $\text{THF}_{\text{abs.}}$, $0^\circ\text{C} \rightarrow \text{RT}$, 95%; c) 1. THF , 5% HCl , RF; 2. MeOH , 5% KOH , RF; quant. über zwei Stufen; d) Ethylenglykol, PPTS, Benzol, RF, 93%; e) NMO , $\text{K}_2\text{OsO}_4 \cdot \text{H}_2\text{O}$, Aceton, H_2O , RT, quant. f) $\text{Pb}(\text{OAc})_4$, $\text{CH}_2\text{Cl}_{2\text{abs.}}$, RT, 94%.

Zusammenfassend konnte die Gesamtausbeute des Aldehyds **266** von ehemals 8% auf 39% über sieben Stufen gesteigert werden.

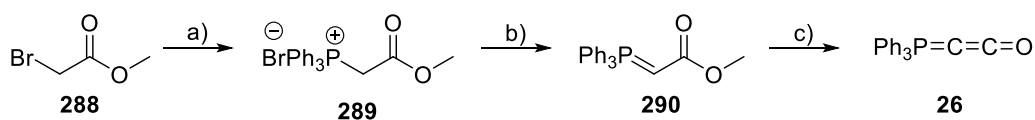
1.2 Weitere Kupplungsversuche

Mit dem Aldehyd **266** wurde dann weiter am Modell **279** gearbeitet. Da das Problem der Aufreinigung bestand, sollte versucht werden, das Ylid **282** entweder vor der Kupplung mit dem Modellaldehyd **266** aufzureinigen, oder das Ylid **282** zunächst zu entschützen, das entschützte Ylid **287** aufzureinigen und dann die Kupplung zu **283** durchzuführen. Eine weitere Option war, das Kupplungsprodukt **286** durch RP-Chromatographie zu säubern, oder zu **283** entschützen und dann aufzureinigen.



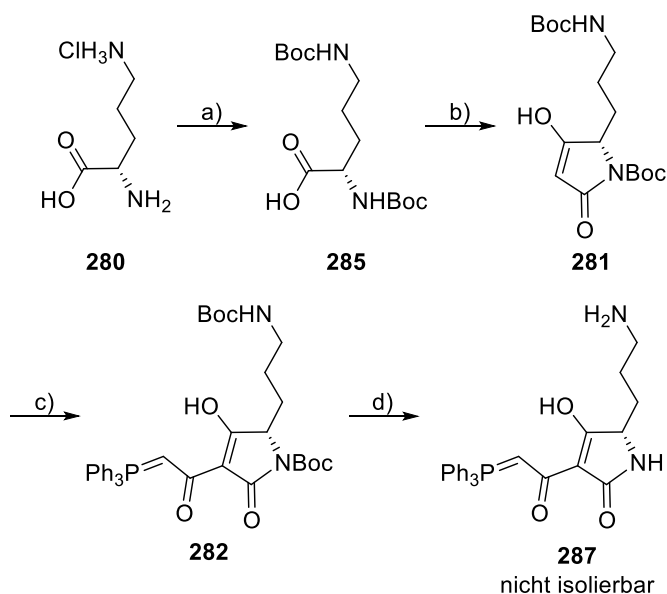
Schema 34: Lösungsansätze zur Synthese des Modells **279**.

Da die Sauberkeit der Tetramsäureylide maßgeblich von der Qualität des verwendeten $\text{Ph}_3\text{P}=\text{C}=\text{O}$ (**26**) bestimmt wird, wurde es frisch ausgehend von Methylbromacetat (**288**) und Triphenylphosphin hergestellt. **288** wurde zum Phosphoniumbromid **289** umgesetzt und anschließend zum Ylid **290** deprotoniert. Beide Reaktionen verliefen mit quantitativer Ausbeute. **290** wurde dann mit *in situ* hergestelltem NaHMDS mit einer schlechten Ausbeute von 39% zum kumulierten Ylid **26** umgesetzt. Ältere Chargen von **26** wurden vor der Verwendung umkristallisiert.^[57]



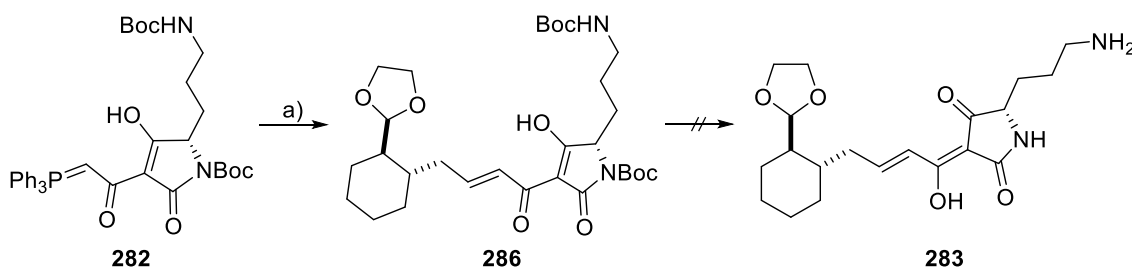
Schema 35: Synthese des kumulierten Ylids **26**: Reagenzien und Bedingungen: a) PPh_3 , Toluol, quant.; b) $NaOH$, H_2O , quant.; c) $NaNH_2$, HMDS, Toluol, 39%.

Analog zur bisherigen Syntheseroute wurde dann L-Ornithin Hydrochlorid (**280**) quantitativ Boc-geschützt^[58] (**285**) und die Tetramsäure **281** mit einer sehr guten Ausbeute von 83% dargestellt.^[59] Durch Umsetzung der Tetramsäure **281** mit **26** konnte das 3-Acylylid **282** in quantitativer Ausbeute erhalten werden. **282** sollte dann aufgereinigt werden. Säulenchromatographie war zwar möglich, erwies sich jedoch als keine wirklich geeignete Methode, da teilweise Zersetzung auftrat. Die Aufreinigung durch Umkristallisation aus verschiedenen Lösungsmitteln oder Säure-Base-Extraktion lieferte keine zufriedenstellenden Ergebnisse. Zwar ließ sich **282** durch Umsetzung mit einem Überschuss an TFA (5 eq) zu **287** entschützen, jedoch konnte das entschützte Produkt nicht sauber erhalten werden.



Schema 36: Synthese des Ylids **282** und versuchte Entschützung; Reagenzien und Bedingungen: a) Boc_2O , $NaOH$, H_2O , 1,4-Dioxan, 50 °C, 98%; b) Meldrumsäure, DMAP, EDC·HCl, CH_2Cl_2 0 °C → RT, 23 h → RF 1 h, 83%; c) **25**, THF, RF, 83%; d) 5 eq TFA, CH_2Cl_2 .

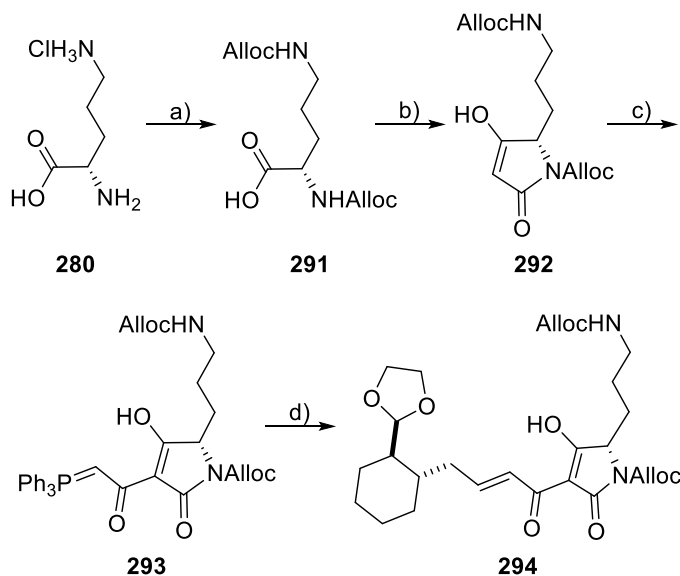
Es wurde daher zunächst die Kupplungsreaktion des nach Säulenchromatographie erhaltenen 3-Acylylids **282** mit dem Modellaldehyd **266** durchgeführt. Sie verlief reproduzierbar mit einer schlechten Rohausbeute von 24%. Es wurde versucht das Produkt **286** durch RP-Säulenchromatographie aufzureinigen. Da dies aber scheiterte und dabei nur Mischfraktionen erhalten werden konnten, sollte **286** zunächst zu **283** entschützt werden, um diese Stufe eventuell einfacher aufzureinigen zu können. Entschützungsversuche mit TFA in verschiedenen Konzentrationen lieferten keine sauberen Produkte oder wiesen Zersetzung auf. Auch der Versuch **286** mit $\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$ zu entschützen^[60] und dabei gleichzeitig den unter den Bedingungen der Säulenchromatographie stabilen BF_2 -Komplex^[22] von **283** zu bilden, scheiterte.



Schema 37: Versuchte Synthese des entschützten Kupplungsprodukts **283**; Reagenzien und Bedingungen:
a) KOt-Bu , **266**, THF, RF, 24% Rohprodukt.

Aufgrund dieser Probleme wurde ein Wechsel von der Boc-Schutzgruppe zur Alloc-Schutzgruppe durchgeführt. Die Schutzgruppe benötigt keine sauren Bedingungen zur Entschätzung. Damit sollte es keine Konflikte mit dem Dioxolan im Modellaldehyd **266** geben, welches erst später geöffnet werden sollte. L-Ornithin Hydrochlorid (**280**) sollte zunächst Alloc-geschützt werden (**291**). Während eine Schätzung mit Allylchlorformiat in 5 M NaOH^[61] lediglich schlechte Ausbeuten von 25% lieferte, konnte nach Albericio *et al.*^[62] eine ausgezeichnete Ausbeute von 86% erzielt werden. Bei dieser Vorschrift wird AllocCl zunächst *in situ* zu AllocN₃ umgesetzt, welches dann mit der Aminosäure reagiert. **291** wurde im Anschluss zur geschützten Tetramsäure^[59] **292** umgesetzt. Die Ausbeute betrug dabei befriedigende 65%. Die Umsetzung zum Ylid **293** erfolgte quantitativ. Auch hier war es nicht möglich, das Produkt durch Umkristallisation oder Säure-Base-Extraktion weiter aufzureinigen. Säulenchromatographie gestaltete sich als

schwierig, ging mit Verlusten einher und resultierte in Ausbeuten um 60%. Die Reinheit verbesserte sich dadurch nicht merklich, weswegen **293** dann als Rohprodukt mit dem Modellaldehyd **266** umgesetzt wurde. Die Rohausbeute am Kupplungsprodukt **294** betrug schlechte 27%. Es traten im Anschluss dieselben Probleme wie bei **286** auf: eine Aufreinigung ohne präparative HPLC war nicht möglich und die Route daher nicht für das Vorhaben geeignet.



Schema 38: Synthese des Kupplungsprodukts **294**; Reagenzien und Bedingungen: a) AllocCl , NaN_3 , 1,4-Dioxan, H_2O , 1% Na_2CO_3 , 86%; b) Meldrumsäure, DMAP, $\text{EDC}\cdot\text{HCl}$, CH_2Cl_2 $0^\circ\text{C} \rightarrow \text{RT}$, 23 h \rightarrow RF, 1 h, 65%; c) **26**, THF, RF, quant.; d) KOt-Bu , **266**, THF, RF, 27% Rohprodukt.

Aufgrund der insgesamt unzufriedenstellenden Ergebnisse und wiederkehrenden Probleme wurde beschlossen, die Route aufzugeben und zum vorher bearbeiteten Modell **262**^[7] zurückzukehren.

2. Rückkehr zum vorangegangenen Modell

Die Rückkehr zum vorangegangenen Modell **262**^[7] mit einem neuen Syntheseplan sollte die Probleme der alten Routen umgehen. **262** ist der Struktur natürlicher PTM zudem ähnlicher als das Modell **279**.

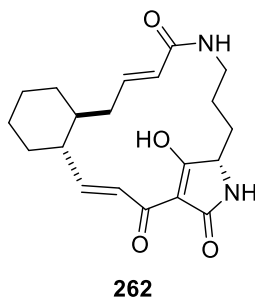
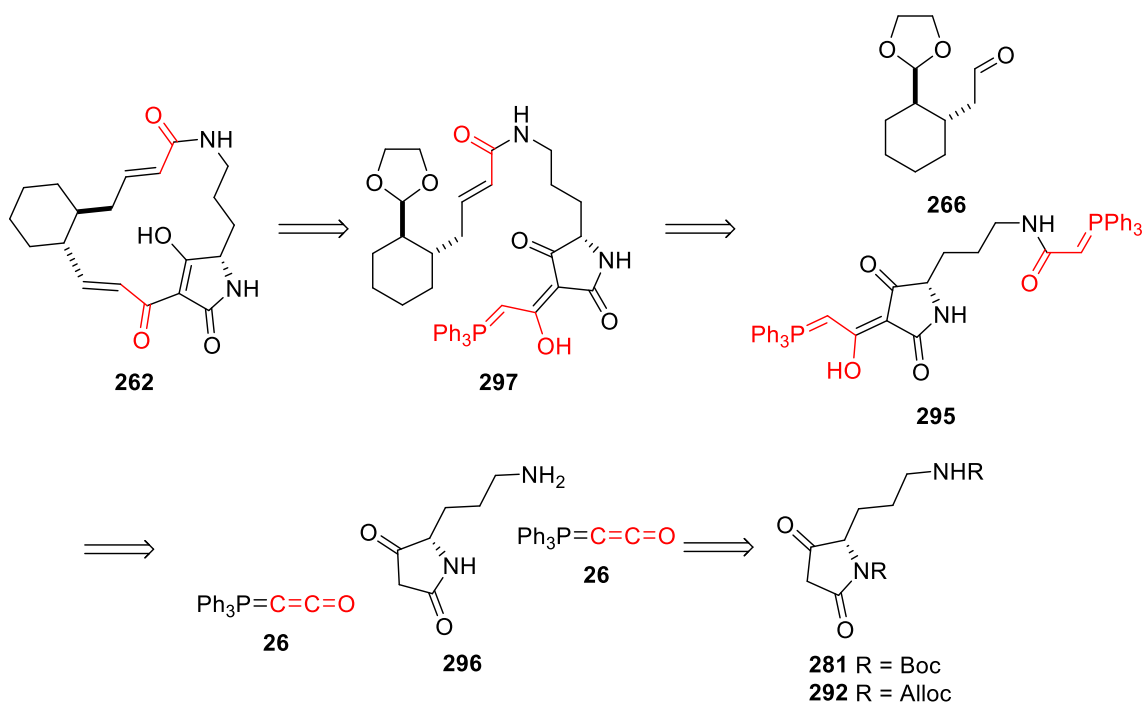


Abbildung 17: Struktur der Modellverbindung **262**.

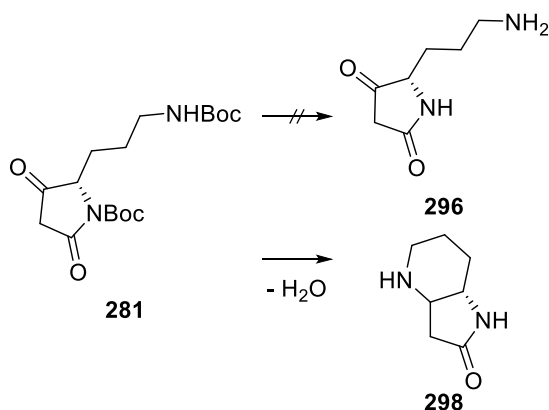
2.1 Synthese über ein Bisylid

Der neue Plan **262** herzustellen beinhaltete die Synthese des Bisylids **295**. Die für die vorherige Route bereits hergestellten, geschützten Tetramsäuren **281** und **292** sollten zur freien Tetramsäure **296** umgesetzt werden. Durch Reaktion dieser mit zwei Äquivalenten $\text{Ph}_3\text{P}=\text{C}=\text{C}=\text{O}$ (**26**) sollte das Bisylid **295** erhalten werden. Nach bisheriger Erkenntnis sollten 3-Acyltetramsäureylide in Abwesenheit von $\text{KO}t\text{-Bu}$ keine Reaktion mit Aldehyden^[25] eingehen. So sollte das Amidylid in **295** selektiv mit dem Modellaldehyd **266** zum Kupplungsprodukt **297** reagieren. Anschließende Entschützung und Reaktion in Anwesenheit von $\text{KO}t\text{-Bu}$ sollte schließlich die Modellverbindung **262** liefern.



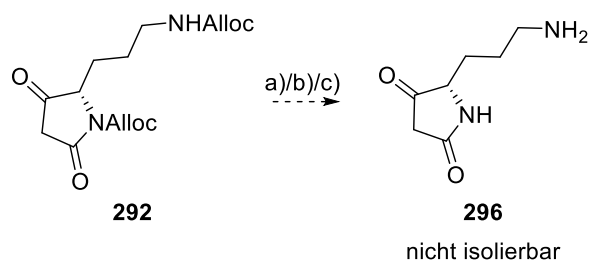
Schema 39: Geplante neue Synthese des Modells **262** über das Bisylid **295**.

Die Entschützung von **281** zur Tetramsäure **296**, welche standardmäßig mit TFA^[59] durchgeführt wurde, verlief nicht wie erwartet. Das gewünschte Produkt konnte nicht isoliert werden. Das ¹H-NMR wies darauf hin, dass sich bei der Boc-Entschützung ein energetisch günstiger Sechsring bilden konnte (**298**). Auch durch Entschützung mit HCl oder BF₃·OEt₂^[60] konnte kein Produkt isoliert werden, die Bildung des Sechsrings **298** scheint immer bevorzugt abzulaufen.



Schema 40: Versuchte Entschützung von **281**.

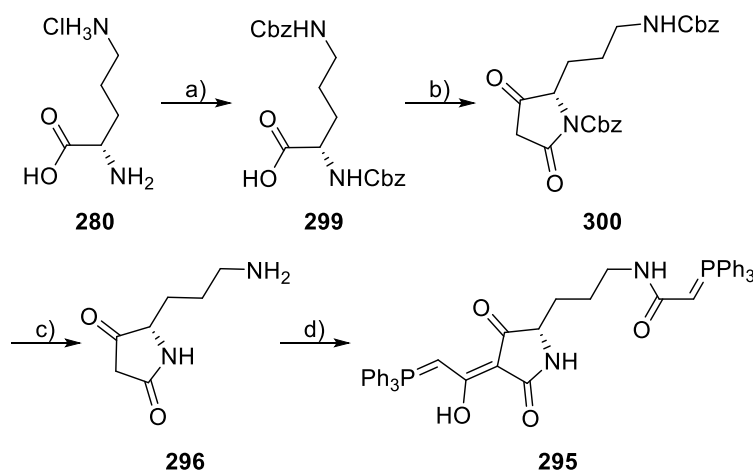
Entschützungsversuche von **292** mit $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ ^[63], I_2 ^[64] und TBAF ^[65] zeigten bei der Reaktionskontrolle via Dünnschichtchromatographie zwar allesamt einen kompletten Umsatz des Edukts, allerdings konnte die freie Tetramsäure **296** aufgrund ihrer hohen Polarität weder durch Verwendung von *n*-Butanol oder Chloroform mit 15% Isopropanol, noch durch Aussalzen aus der Reaktionslösung extrahiert werden. Auch eine saubere Isolation aus der Wasserphase war nicht möglich.



Schema 41: Entschützung von **292**; Reagenzien und Bedingungen: a) $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$, Dimedon, THF, RT; b) I_2 , H_2O , MeCN, RT; c) TBAF , THF, RF.

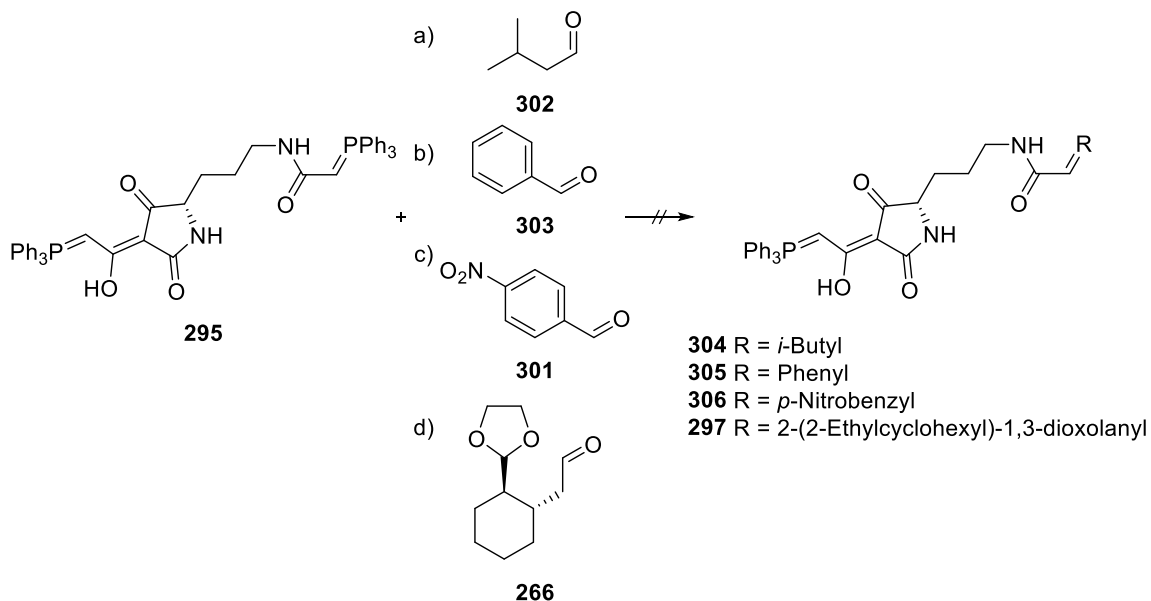
Aufgrund der hohen Polarität von **296** wurde ein Wechsel zur Cbz-Schutzgruppe vollzogen, da diese bei der reduktiven Entschützung keiner extraktiven Aufarbeitung bedarf. L-Ornithin Hydrochlorid (**280**) wurde mit quantitativer Ausbeute bis-Cbz-geschützt (**299**)^[66] und die Tetramsäure **300** über die Meldrumsäure-Methode^[59] hergestellt. Hierbei betrug die Ausbeute gute 72%. Die anschließende reduktive Entschützung mit H_2 und Pd/C lieferte die freie Tetramsäure **296** in quantitativer Ausbeute. **296** wurde im Anschluss mit zwei Äquivalenten Ketenylidentriphenylphosphoran (**26**) umgesetzt. Hier erwies sich die schlechte Löslichkeit von **296** in für das kumulierte Ylid geeigneten Lösungsmitteln als problematisch. Während in Toluol aufgrund der schlechten Löslichkeit keinerlei Umsatz stattfand, so war dieser in THF extrem langsam. Auch nach Erhitzen über vier Tage war noch ein großer Anteil **26** enthalten. In 1,4-Dioxan ließ sich per ^{31}P -NMR Kontrolle ein etwas schnellerer Umsatz des Ylids **26** beobachten. Versuche, das Bisylid **295** bereits während der Hydrierung von **300** in einer Eintopfreaktion zu bilden, lieferten schlechtere Ergebnisse verglichen mit der schrittweisen Umsetzung. Als beste Variante einen kompletten Umsatz des Ketenylidentriphenylphosphorans (**26**) zu erhalten, erwies sich letztendlich die Reaktionslösung in 1,4-Dioxan über zwei bis drei Tage im Bombenrohr

zu erhitzen. Da **295** sich während der Säulen-Chromatographie zersetzte und auch nicht durch Umkristallisation aufreinigen ließ, wurde es als Rohprodukt weiter umgesetzt.



Schema 42: Synthese des Bisylids **295**; Reagenzien und Bedingungen: a) CbzCl, NaOH, H₂O, 0 °C → RT, 97%; b) Meldrumsäure, EDC·HCl, DMAP, CH₂Cl₂, 0 °C → RT, 23 h → RF, 1 h, 72%; c) Pd/C 5%, H₂, MeOH, RT, 99%; d) 2 eq **26**, 1,4-Dioxan, 150 °C, Bombenrohr, quant.

Das Bisylid **295** erwies sich als äußerst reaktionsträge. Es konnte weder mit dem für die Modellverbindung hergestellten Modellaldehyd **266**, noch mit anderen Aldehyden (vgl. Schema 43) zur Reaktion gebracht werden. Selbst mit dem sehr reaktiven *p*-Nitrobenzaldehyd (**301**) zeigte **295** keinerlei Reaktion. Erhitzen im Bombenrohr bei hohen Temperaturen, sowie der Einsatz der Mikrowelle hatten keinen Einfluss auf die Reaktion.



Schema 43: Versuchte Kupplung des Bisylids **295** mit verschiedenen Aldehyden (**266**, **301-303**);
 Reagenzien und Bedingungen: *KOt*-Bu, THF, RF.

Auffällig war hierbei, dass in allen Fällen die vorhandenen Signale im Ylidbereich (17.3 und 15.6 ppm) im ^{31}P -NMR Spektrum abnahmen, während jene im Salzbereich (25.4 und 24.4 ppm) mit der Zeit zunahmen, bis nur noch diese zu beobachten waren (vgl. Abb.18). Ab diesem Zeitpunkt zeigte sich keine Veränderung mehr.

Eine Zersetzung des Ylids und die damit einhergehende Entstehung von Triphenylphosphinoxid konnte via Dünnschichtchromatographie ausgeschlossen werden.

Der Versuch **295** durch Basen verschiedener Stärke (NEt_3 , DIPEA, *KOt*-Bu, NaHMDS, BuLi, Protonenschwamm, NaOH) zu aktivieren scheiterte. Es blieb unreaktiv und zeigte stets das oben beschriebene Verhalten im ^{31}P -NMR. Ebenso verhielt es sich bei Versuchen, die Tetransäure **296** mit zwei Äquivalenten **26** und dem Aldehyd **266** in einer Eintopfreaktion durch Erhitzen im Bombenrohr zur Reaktion zu bringen.

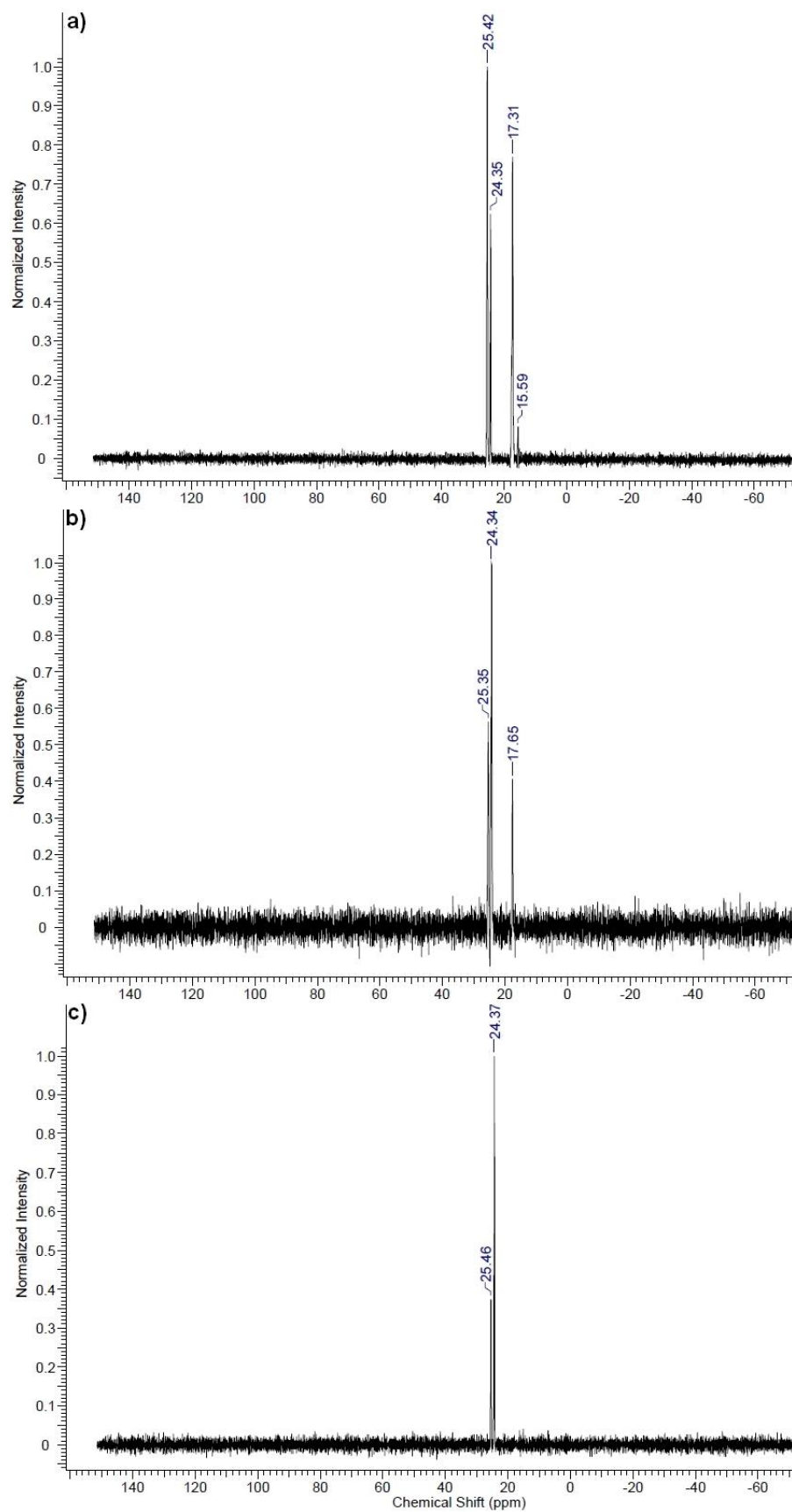
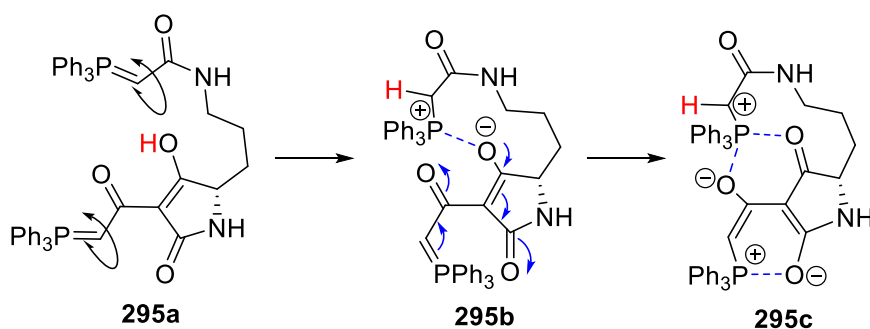


Abbildung 18: Veränderung des ^{31}P -Spektrums mit der Zeit; a) nach 24 Stunden, b) nach 48 Stunden, c) nach 72 Stunden.

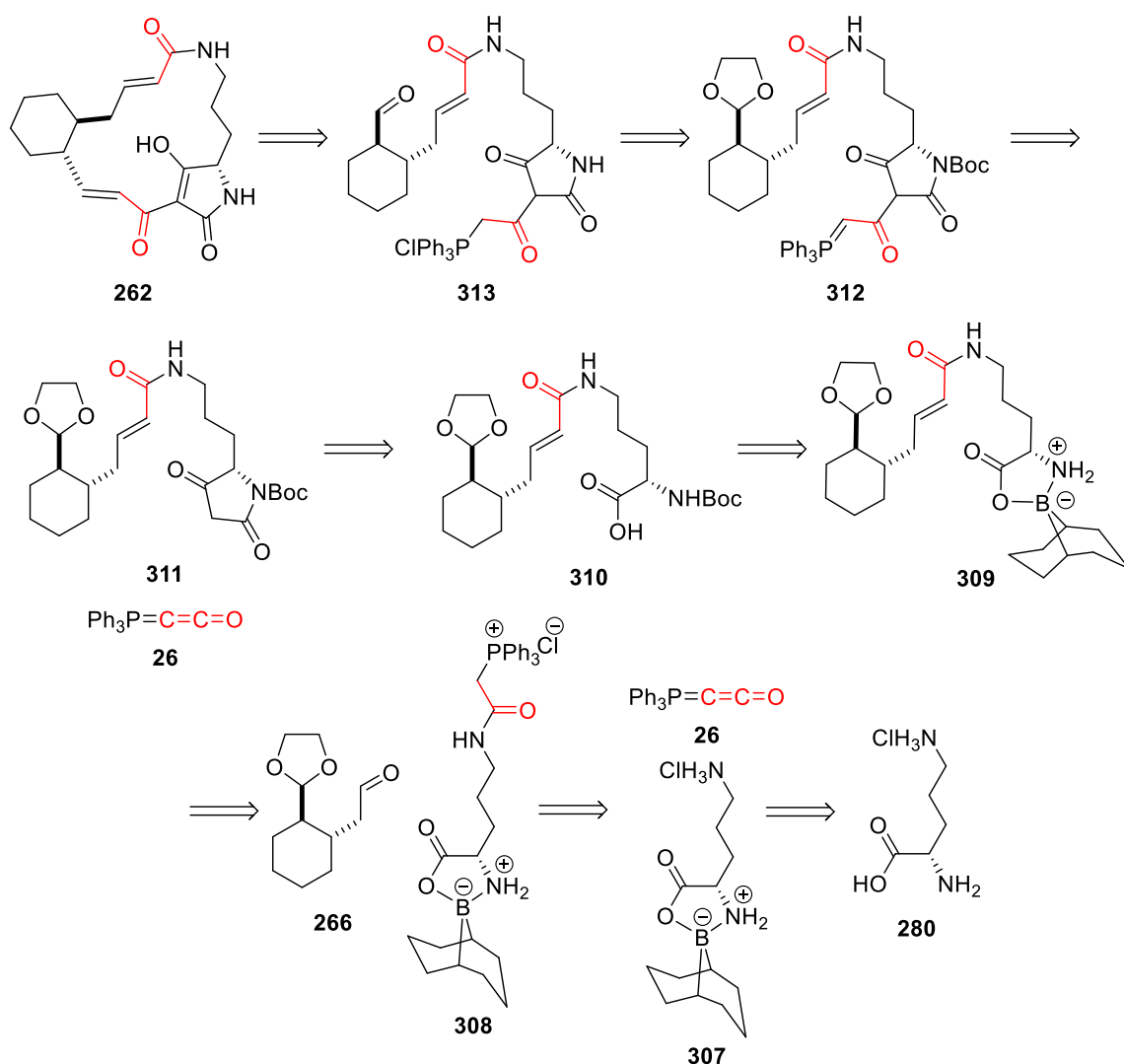
Eine Erklärung für dieses Phänomen und die augenscheinliche Reaktionsunfähigkeit des Bisylids **295** wäre die Bildung einer inneren Salzstruktur (vgl. Schema 44) durch Rotation der Ylid-Reste (**295a**), Protonierung einer der Ylidfunktionen durch den aciden Wasserstoff der Tetramsäurefunktion (**295b**) und Stabilisierung durch Mesomerie (**295c**). Die Salzstruktur **295c** könnte energetisch so günstig sein, dass das Molekül sich nicht mehr zur Reaktion bringen lässt.



Schema 44: Mögliche Erklärung der Inaktivität des Bisylids **295** durch Bildung einer stabilen Salzstruktur (**a,b,c**).

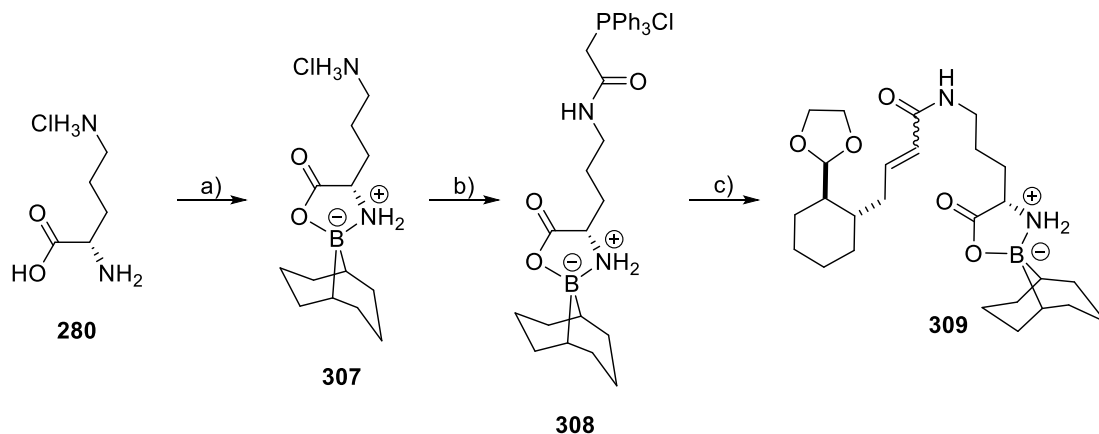
2.2 Synthese über ein Amidylid

Um die bei der Arbeit mit dem Bisylid **295** aufgetretenen Probleme zu umgehen, wurde ein neuer Syntheseansatz entwickelt um das Modell **262** aufzubauen. L-Ornithin Hydrochlorid (**280**) sollte mit 9-BBN geschützt^[67] (**307**) und das Produkt mit einem Äquivalent $\text{Ph}_3\text{P}=\text{C}=\text{C}=\text{O}$ (**26**) zum Amidylidsalz **308** umgesetzt werden. In einer Wittig-Reaktion sollte das Salz **308** dann mit dem Aldehyd **266** zu **309** reagieren. Es sollte ein Schutzgruppenwechsel zu **310** und die Synthese der Tetramsäure **311** über die Meldrumsäuremethode^[59] erfolgen. **311** sollte mit Ketenylidentriphenylphosphoran (**26**) zum Ylid **312** 3-acyliert werden und nach Freisetzung der Aldehydfunktion (**313**) durch Zusatz von $\text{KO}^t\text{-Bu}$ ^[25] die Modellverbindung **262** liefern.



Schema 45: Geplante Synthese des Modells **262** über das Amidylidsalz **308**.

L-Ornithin Hydrochlorid (**280**) konnte quantitativ in den 9-BBN-Komplex **307** überführt werden. Dieser wurde anschließend mit einer befriedigenden Ausbeute von 64% zum Ylid-Salz **308** umgesetzt. Hervorzuheben ist dabei, dass **307** keiner weiteren Aufreinigung bedarf und das Salz **308**, sobald es sich gebildet hat, aus der Lösung sauber ausfällt. Daher reichte nachträgliches Waschen des Salzes als Reinigungsschritt aus. Das Salz **308** war somit einfach im Multigrammaßstab synthetisierbar. Die anschließende Wittig-Reaktion von **308** mit dem Modellaldehyd **266** zum Produkt **309** verlief jedoch mit schlechten Ausbeuten und schlechten *cis-trans*-Verhältnissen (vgl. Tabelle 9).



Schema 46: Synthese des Kupplungsprodukts **309**; Reagenzien und Bedingungen: a) 9-BBN-Dimer, MeOH, RF, quant.; b) **26**, THF, RF, 64%; c) Base (vgl. Tab 9), THF, RF.

Obwohl im ^{31}P -NMR ein kompletter Umsatz des Ylids zu $\text{Ph}_3\text{P}=\text{O}$ beobachtet werden konnte, reagierte der Aldehyd **266** nicht komplett ab. Darüber hinaus ließ das Produkt **309** sich auch durch wiederholte Säulenchromatographie nicht vollständig vom Triphenylphosphinoxid abtrennen. Auch eine Trennung der beiden Verbindungen durch Kristallisation war nicht möglich.

Tabelle 9 zeigt zusammenfassend die Ergebnisse der durchgeführten Versuche zur Synthese des Kupplungsprodukts **309**.

Hierbei fällt auf, dass die Ausbeute mit steigender Basizität ab-, der *trans*-Anteil des Produkts zunimmt. Bei der Verwendung von schwächeren Basen kam es zu keiner Reaktion.

Tabelle 9: Verwendete Basen, Ausbeuten und *cis-trans*-Verhältnisse zur Wittig-Reaktion von **308** und **266**.

Base	Ausbeute	<i>cis:trans</i>
NEt_3	keine Reaktion	-
Protonenschwamm	keine Reaktion	-
$\text{KO}t\text{-Bu}$	35%	1:1
NaHMDS	21%	9:11
BuLi	1%	8:17

Beim Vermessen der Reaktionslösung vor der Zugabe des Modellaldehyds **266** lässt sich neben den Salzsinalen (26.1 und 24.9 ppm) keinerlei Ylidspezies im ^{31}P -NMR-Spektrum finden, dafür allerdings ein Signal im negativen Bereich (-6.0 ppm; vgl. Abbildung 19). Dies und die Tatsache, dass kein vollständiger Umsatz von **266** erfolgte, spricht für eine Nebenreaktion des Ylids, welche mit steigender Basizität bevorzugt ablaufen könnte und daher für die schlechten Ausbeuten verantwortlich ist.

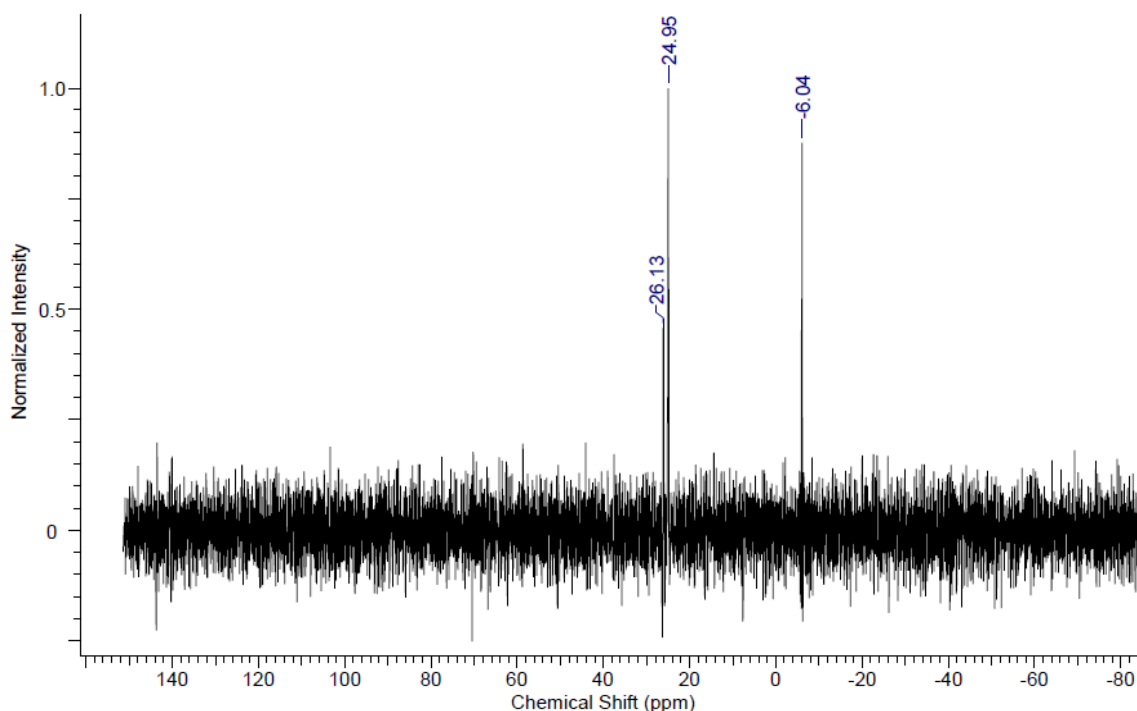
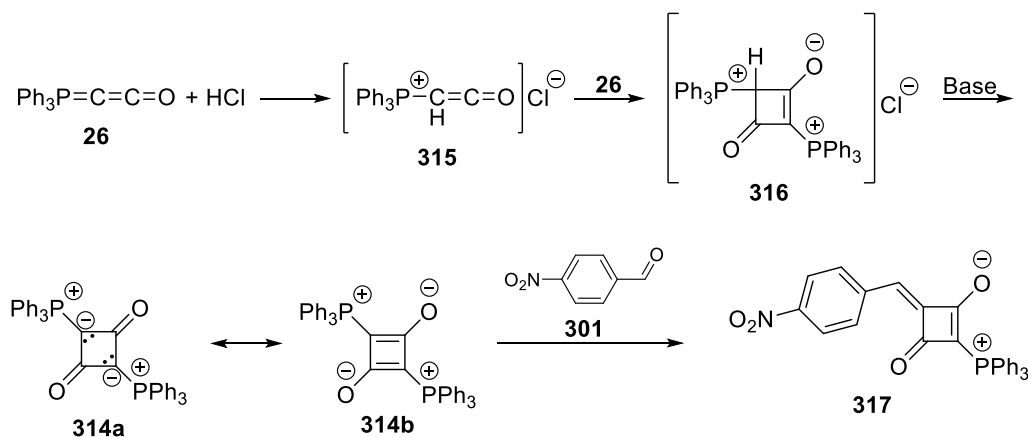


Abbildung 19: ^{31}P -Spektrum nach Basenzugabe.

Negativ verschobene Phosphorsignale wurden im Zusammenhang mit $\text{Ph}_3\text{P}=\text{C}=\text{C}=\text{O}$ (**26**) bisher nur beobachtet, wenn das Ketenylid mit sich selbst reagierte. So beschreibt Bestmann^[68] die Bildung des Bisylids **314a/b**, wenn **26** mit Salzsäure zum Salz **315** umgesetzt wird, welches mit einem nicht-protonierten Molekül **26** das Dimer **316** bildet. Dieses Salz reagiert mit Basen, laut Bestmann insbesondere mit NaHMDS, weiter zum Bisylid **314a/b**. Dieses war wiederum in der Lage, mit *p*-Nitrobenzaldehyd (**301**) zum Produkt **317** zu reagieren. Eine ähnliche Reaktion kann im Fall des Amidylid-Salzes **308**

nicht ausgeschlossen werden, auch wenn kein definiertes Nebenprodukt isoliert werden konnte.



Schema 47: Dimerisierung von Ketenylidetriphenylphosphoran (**26**) und Reaktion mit *p*-Nitrobenzaldehyd (**301**).^[68]

Anhand der Kopplungskonstanten der Isomeren von **309** konnte herausgefunden werden, dass der Naturstoff **3**, anders als von Winterer^[7] angenommen, an dieser Stelle *cis*-konfiguriert ist. Sie stimmt mit 11.6 Hz deutlich besser mit dem in der Literatur angegebenen Wert von 11.5 Hz^[6] überein als die des *trans*-Produkts, welches eine Kopplungskonstante von 15.6 Hz aufweist.

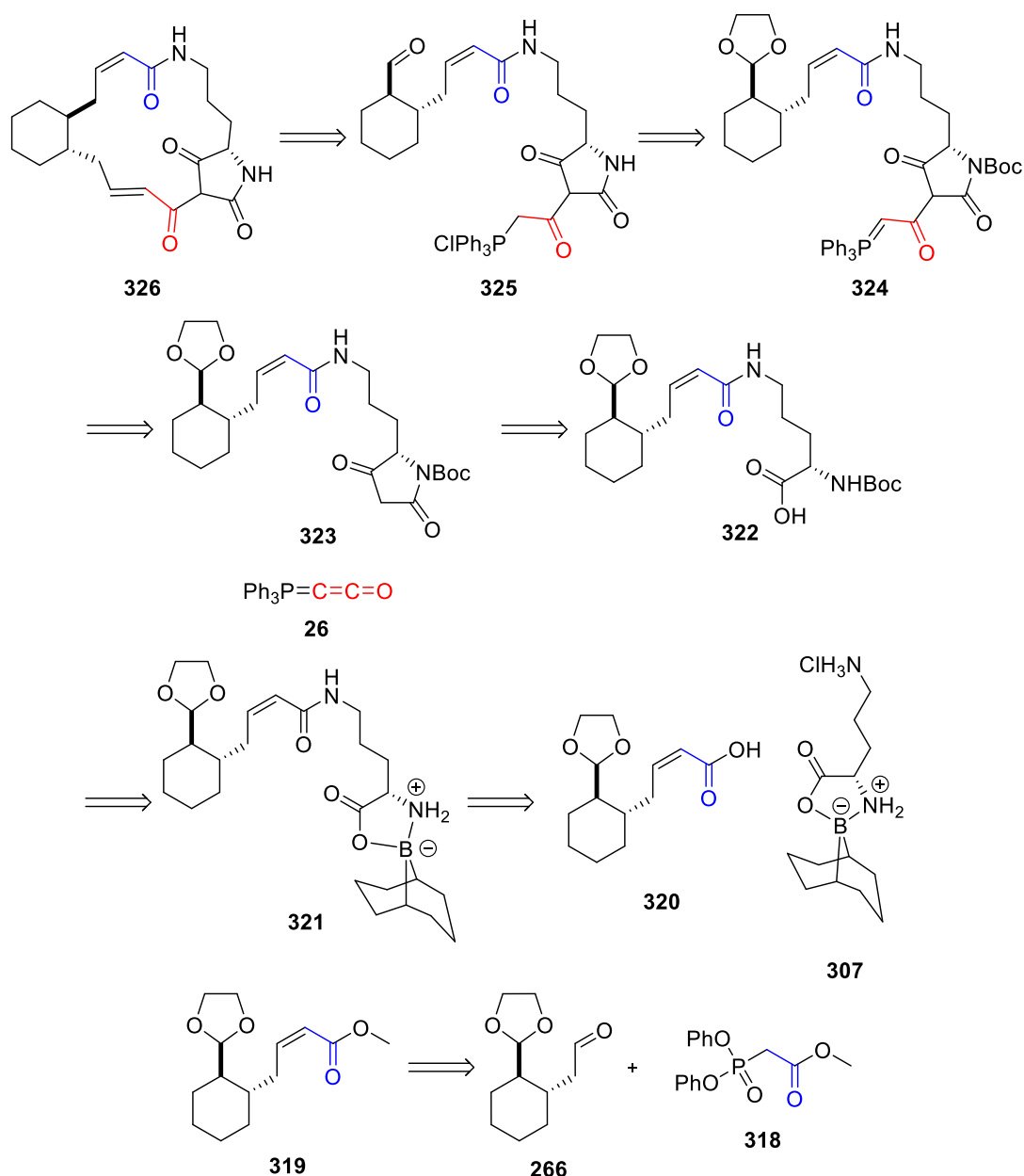
Aufgrund dessen wurde der Synthesepfad erneut angepasst.

2.3 Modifikation des Modells und Synthese via *cis*-selektiver Horner-Wadsworth-Emmons Reaktion

Um die Probleme der Selektivität der Wittig-Reaktion zu umgehen, bessere Ausbeuten, reinere Produkte und die richtige Konfiguration zu erzielen, sollte auf eine *cis*-selektive Variante der Horner-Wadsworth-Emmons Reaktion zurückgegriffen werden.^[69] Hierbei lassen sich durch Einsatz eines sterisch anspruchsvollen Phosphonats selektiv *cis*-Bindungen knüpfen.

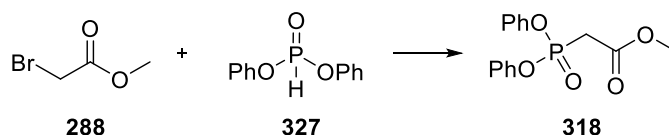
Der darauf angepasste Synthesepfad umfasst die Umsetzung des Modellaldehyds **266** mit dem Phosphonat **318** zum *cis*-konfigurierten Ester **319**. Dieser sollte dann verseift (**320**)

und mit dem 9-BBN-Komplex **307** zum *cis*-konfigurierten Kupplungsprodukt **321** umgesetzt werden. Die folgenden Schritte entsprechen wieder dem bisherigen Syntheseplan: Es sollte ein Schutzgruppenwechsel zu **322** und die Synthese der Tetramsäure **323** über die Meldrumsäuremethode^[59] erfolgen. **323** sollte mit Ketenylidentriphenylphosphoran (**26**) zum Ylid **324** 3-acyliert und nach der Freisetzung der Aldehydfunktion (**325**) durch Zusatz von KO*t*-Bu^[25] die Modellverbindung **326** liefern.



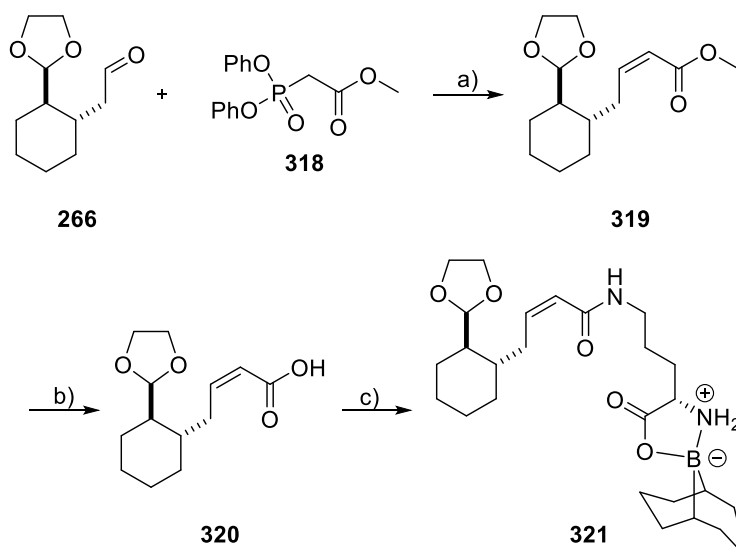
Schema 48: Retrosynthese des angepassten Modells **326**.

Das Phosphonat **318** wurde ausgehend von Diphenylphosphit (**327**) und Methylbromacetat (**288**) mit einer Ausbeute von 43% hergestellt.^[69d] Diese ist zwar schlecht, entspricht aber der Literatur und verliert durch die günstigen Edukte, sowie die einfache Synthese im großen Maßstab an Gewicht.



Schema 49: Synthese des Phosphonats **318**; Reagenzien und Bedingungen: CH_2Cl_2 , NEt_3 , $0\text{ }^\circ\text{C}$, 43%.

Das Phosphonat **318** wurde mit dem Modellaldehyd **266** erfolgreich zum Ester **319** umgesetzt. Die Ausbeute betrug ausgezeichnete 92% mit einem *cis*-Anteil von 88%. Im Anschluss wurde der Ester **319** mit einer sehr guten Ausbeute von 85% zur Säure **320** verseift. Hierbei war es allerdings wichtig, die Temperatur von $50\text{ }^\circ\text{C}$ nicht zu überschreiten, da bei höheren Temperaturen eine Isomerisierung der *cis*-Doppelbindung auftrat. **320** konnte mit HBTU als Kupplungsreagenz mit dem 9-BBN-geschützten Ornithin Hydrochlorid (**307**) zum Komplex **321** umgesetzt werden.^[70] Die Ausbeute dieser Stufe betrug sehr gute 81%.



Schema 50: *cis*-Selektive Synthese des Kupplungsprodukts **321**; Reagenzien und Bedingungen: a) NaH , THF_{abs} , $-78\text{ }^\circ\text{C}$, 92%; b) MeOH , 1 M KOH , $50\text{ }^\circ\text{C}$, 85%; c) HBTU , DIPEA , **307**, DMF_{abs} , RT , 81%.

Bei der nachfolgenden Entschützung traten Probleme auf (vgl. Tabelle 10). Die Literatur beschreibt, dass eine Entfernung der 9-BBN-Schutzgruppe sowohl oxidativ^[71], als auch durch Erhitzen mit einem Überschuss an Ethylendiamin (EDA)^[71], durch Zugabe von HCl^[71], sowie durch längeres Rühren in einer Mischung aus Chloroform und Methanol^[72] möglich ist.

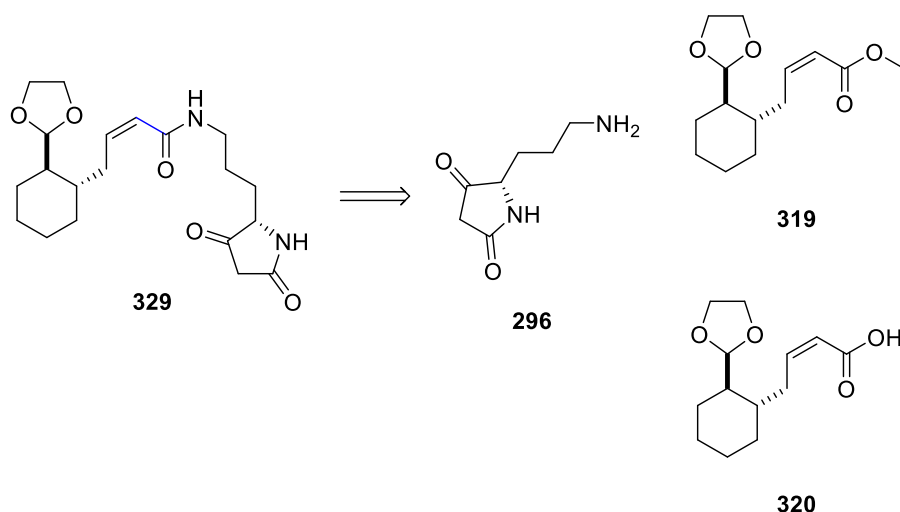
Beim Entschützungsversuch des Komplexes **321** mit Ethylendiamin konnte kein vollständiger Umsatz erreicht werden. Auch bei Zusatz von neun Äquivalenten ließ sich selbst nach über einer Woche keine vollständige Entschützung beobachten. Ein weiteres Problem stellte die unerwartete Empfindlichkeit der *cis*-Doppelbindung gegenüber Hitze dar. Bereits bei 40 °C ließ sich teilweise eine Isomerisierung zur *trans*-Verbindung beobachten. Wurde bei 70 °C gearbeitet, konnte sogar nur noch das *trans*-konfigurierte, weiterhin teilweise geschützte Produkt isoliert werden. Dadurch wurde das tolerierbare Temperaturspektrum deutlich eingeschränkt. Zudem stellte sich das Dioxolan als empfindlich gegenüber saurer Hydrolyse heraus. Bereits in Anwesenheit von wenig HCl trat eine teilweise globale Entschützung des Moleküls auf. Es wurde außerdem ausprobiert, ob die Entschützung entgegen der Literatur auch in reinem MeOH stattfindet, beziehungsweise durch den Einsatz von 2,2-Dimethylpropan-1,3-diol (**328**)^[73] möglich ist. Beides führte unter verschiedenen Bedingungen zu keinem Umsatz des Moleküls. Da alle bisher getesteten Varianten scheiterten, wurde trotz der vorhandenen Doppelbindung versucht, oxidativ zu entschützen. Hierfür kamen H₂O₂ und *m*-CPBA^[71] zum Einsatz. Auch hier wurde nicht das gewünschte Produkt erhalten und weder Variation der Äquivalente an Oxidationsmittel noch der Temperatur führten zu einer Entschützung. Stattdessen ließ die Kontrolle via Dünnschichtchromatographie bei allen Ansätzen darauf schließen, dass statt der Entschützung eine Epoxydierung stattfand.

Tabelle 10: Resultate der Entschützungsversuche des Komplex **321**.

LM/Zusatz	Temperatur	t	vollständiger Umsatz	Isomerisierung	Aldehyd teilw. entschützt
THF/EDA	RF	1 d	ja	ja	nein
THF/EDA	40 °C	> 7 d	nein	nein	nein
THF/EDA	RT	> 7 d	nein	nein	nein
CHCl ₃ /HCl	RT	2 d	ja	nein	ja
CHCl ₃ /HCl	RT	> 5 d	nein	nein	ja
CHCl ₃ /MeOH	RT	7 d	ja	nein	nein
CHCl ₃ /MeOH	70 °C	1 d	ja	ja	ja
CHCl ₃ /MeOH	40 °C	2 d	nein	ja	nein
CHCl ₃ /MeOH	30 °C	4 d	nicht reproduzierbar	nein	nein
MeOH	RT	> 12 d	nein	nein	nein
MeOH	RF	> 4 d	nein	nein	nein
CH ₂ Cl ₂ /MeOH 1 eq 328	RT	> 12 d	nein	nein	nein
CH ₂ Cl ₂ /MeOH 3 eq 328	RT	> 12 d	nein	nein	nein
CH ₂ Cl ₂ /MeOH 5 eq 328	RT	> 12 d	nein	nein	nein
MeOH H ₂ O ₂	0 °C → RT	1 d	nein	-	-
MeOH 1 eq <i>m</i> -CPBA	0 °C → RT	1 d	nein	-	-
MeOH 3 eq <i>m</i> -CPBA	0 °C → RT	1 d	nein	-	-

2.4 Kupplung der Bausteine durch direkte Amidierung

Da sich der 9-BBN-Komplex **321** als zu stabil erwies, wurde als nächstes versucht, das Kupplungsprodukt **329** aus der Kupplung der Säure **320**, beziehungsweise des Esters **319** und der aus der alten Route einfach zugänglichen Ornithin-Tetramsäure **296** zu erhalten.



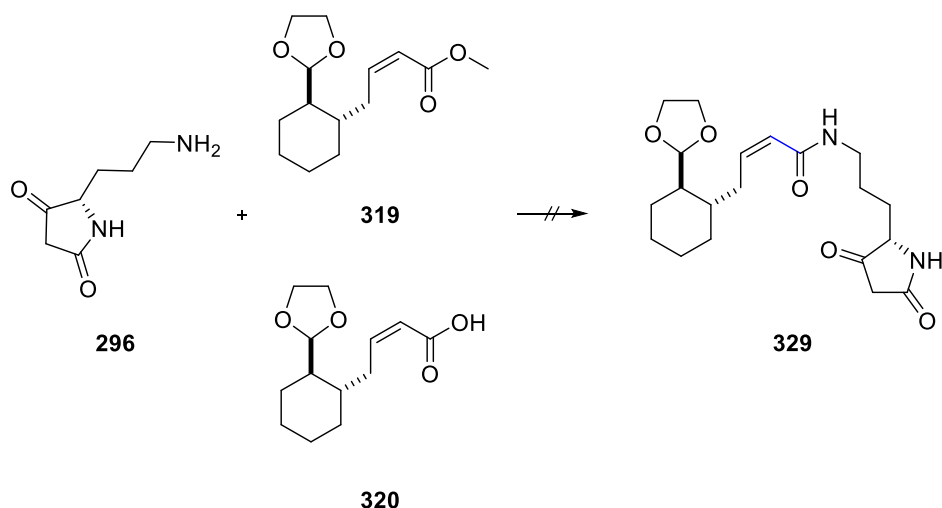
Schema 51: Geplante Synthese des Kupplungsprodukts **393** aus Tetramsäure **296** und dem Ester **319**, beziehungsweise der Säure **320**.

Die Kupplung von **296** und **319** wurde sowohl mit $\text{La}(\text{OTf})_3$ ^[74], als auch MgI_2 ^[75] unter verschiedenen Bedingungen versucht (vgl. Tabelle 11) und war nicht erfolgreich. Die schlechte Löslichkeit von **296** sowie für die Reaktion benötigte hohe Temperaturen beschränkten die Wahl des für diese Reaktionen geeigneten Lösungsmittels auf Toluol. Es ließ sich in allen Fällen überhaupt kein Umsatz der Edukte beobachten.

Tabelle 11: Versuchte Direkte Amidierung der Tetramsäure **296**.

Zusatz	Temperatur	Zeit [h]
5-10 mol% $\text{La}(\text{OTf})_3$	RT	18
5-10 mol% $\text{La}(\text{OTf})_3$	40 °C	24
5-10 mol% $\text{La}(\text{OTf})_3$	60 °C	24
5-10 mol% $\text{La}(\text{OTf})_3$	110 °C, Bombenrohr	24
10 mol% MgI_2	RT	18
10 mol% MgI_2	40 °C	24
10 mol% MgI_2	60 °C	24
10 mol% MgI_2	110 °C, Bombenrohr	24

Auch die Reaktion von **296** und **320** mit HBTU und DIPEA lieferte nicht den Umsatz zum gewünschten Produkt **329**.

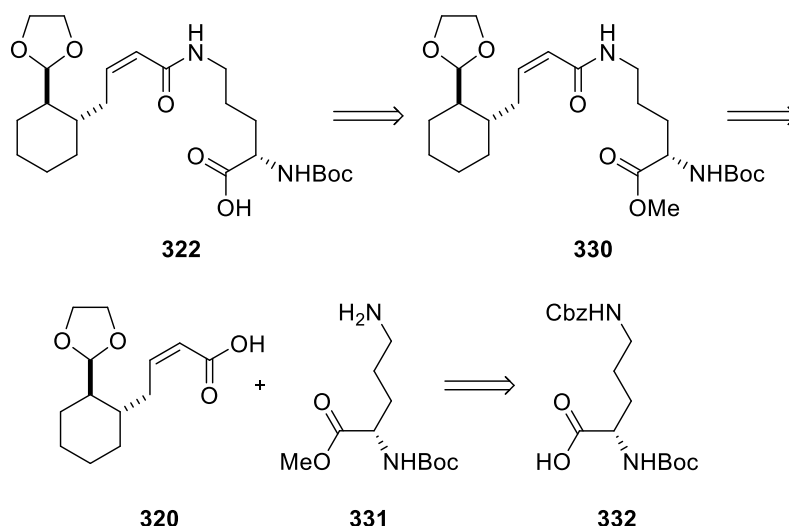


Schema 52: Versuchte direkte Amidierung der Tetramsäure **296**; Reagenzien und Bedingungen: vgl. Tabelle 11.

Nachdem auch die direkte Kupplung der Tetramsäure **296** scheiterte, wurde eine neue Schutzgruppenstrategie entwickelt.

2.5 Neue Schutzgruppenstrategie zur Synthese des Modells

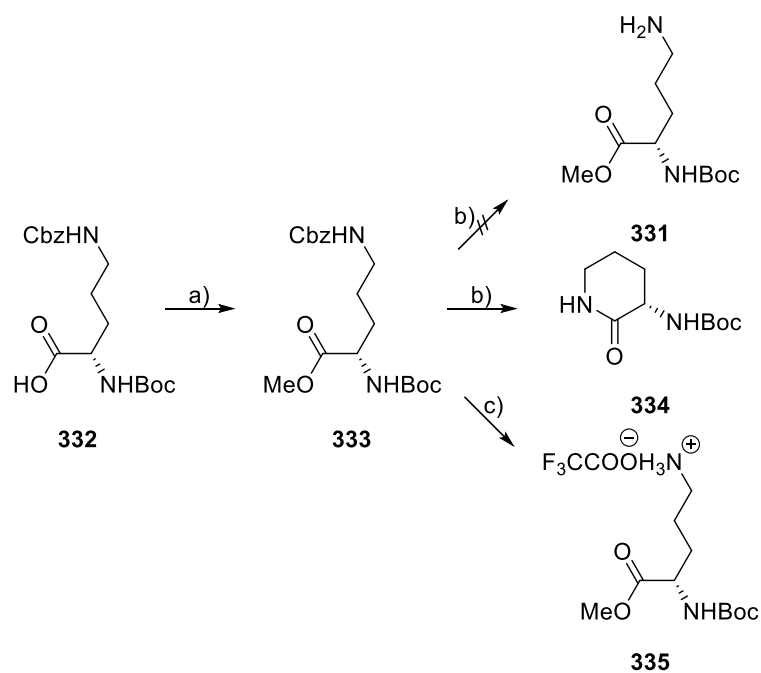
Um das Problem des zu stabilen 9-BBN-Komplexes zu umgehen, wurde beschlossen, die Route weitgehend beizubehalten, die Säure **322** allerdings durch Verseifung des Methylesters **330** zu gewinnen. Dieser wiederum sollte aus der Amidierung der Säure **320** und dem geschützten Ornithin **331** erhalten werden, welches aus Kostengründen aus Boc-Cbz-Orn-OH (**332**) hergestellt werden sollte. Der Rest der Synthese sollte beibehalten werden.



Schema 53: Retrosynthese der Säure **322**.

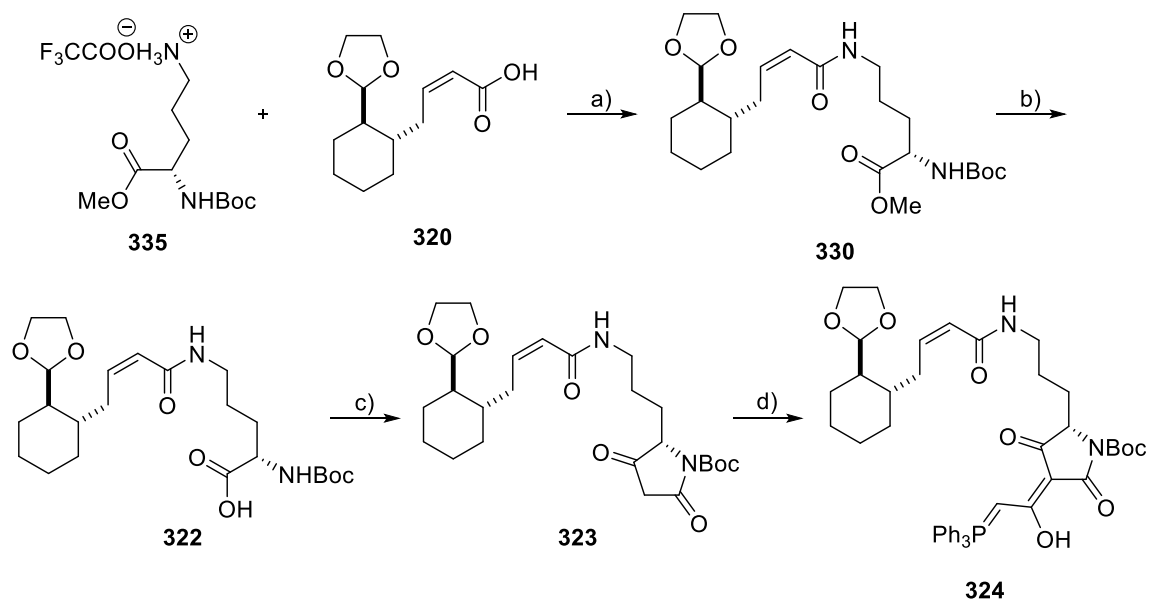
Der Umsatz von **332** zum Methylester **333**^[76] verlief mit einer quantitativen Ausbeute. Bei der folgenden reduktiven Entfernung der Cbz-Schutzgruppe in **333** trat das Problem auf, dass sich bei der Reaktion binnen kurzer Zeit nicht das entschützte Derivat **331**, sondern der Sechsring **334** bildete. Diese Reaktion verlief so bevorzugt, dass sie innerhalb von 30 Minuten abgeschlossen war und nur das Produkt **334** isoliert werden konnte. Der Ringschluss scheint so schnell nach der Entschützung der Aminogruppe stattzufinden, dass **331** bei der Reaktionskontrolle via Dünnschichtchromatographie nicht detektierbar ist.

Dieser Ringschluss konnte unterdrückt werden, indem dem Reaktionsgemisch TFA beigelegt wurde, um das freie Amin abzufangen und das Salz **335** zu erhalten. Auf diese Weise konnte eine quantitative Ausbeute erzielt werden. **335** erwies sich als äußerst empfindlich und zersetzte sich rasch, weswegen es direkt weiter umgesetzt wurde.



Schema 54: Hydrierung des geschützten Ornithins **333**; Reagenzien und Bedingungen: a) CsCO_3 , MeI , quant.; b) Pd/C 5%, H_2 , MeOH , RT; c) Pd/C 5%, H_2 , 1,2 eq TFA, EtOH , RT, quant.

Die Kupplung des Salzes **335** mit der Säure **320** verlief erfolgreich mit einer Ausbeute von sehr guten 78%. Nach basischer Verseifung des Methylesters in **330** wurde die Säure **322** mit ausgezeichneten 88% erhalten. **322** wurde im Anschluss durch die Meldrumsäure-Methode^[59] in die Tetramsäure **323** überführt. Die Reaktion verlief mit einer guten Ausbeute von 76%. **323** konnte mit **26** quantitativ zum Ylid **324** umgesetzt werden.



Schema 55: Synthese des Ylids **324**; Reagenzien und Bedingungen: a) DIPEA, HBTU, DMF, 0 °C 78%; b) 1 M KOH, MeOH, RT, 88%; c) Meldrumsäure, EDC-HCl, DMAP, CH₂Cl₂, 0 °C → RT, 23 h → RF, 1 h, 76%; d) **26**, THF, RT, quant.

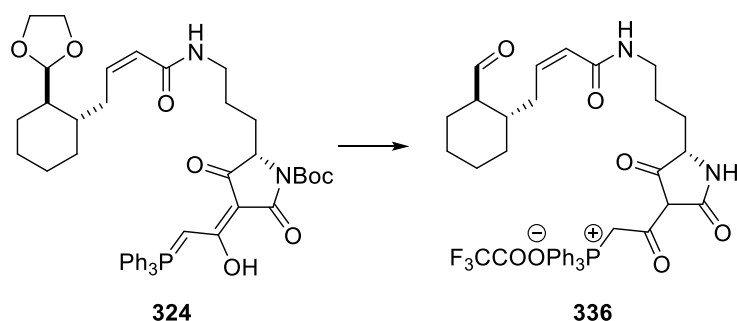
Die nachfolgende Entschützung des Aldehyds in **324** gestaltete sich als äußerst problematisch. Die Versuche sind in Tabelle 12 zusammengefasst.

Tabelle 12: Versuchte Entschüttung des Dioxolans **324**.

LM/Zusatz	Temperatur	Zeit	vollständiger Umsatz	Isomerisierung
1 eq HCl/THF	RT	7 d	nein	nein
3 eq HCl/THF	RT	7 d	nein	nein
5 eq HCl/THF	RT	7 d	nein	nein
5 eq HCl/THF	60 °C	1 d	nein	ja
0,1 eq I ₂ /Aceton	RT	1 d	nein	nein
0,1 eq I ₂ /Aceton	60 °C, Bombenrohr	1 d	nein Zersetzung	nein
2 eq PPTS/Aceton	RT	1 d	nein Zersetzung	nein
2 eq <i>p</i> -TsOH Aceton	RT	2 d	ja Nebenprodukt	ja
2 eq <i>p</i> -TsOH Aceton	30 °C	1 d	ja Nebenprodukt	ja
80% AcOH	RT	1d	nein	nein
80% AcOH	30 °C	8d	nein	ja
BF ₃ ·OEt ₂ /Aceton	RT	3 d	nein Nebenprodukt	nein
Ionentauscher Aceton/H ₂ O	RT	7 d	nein Nebenprodukt	nein
Ionentauscher Aceton/H ₂ O	30 °C	7 d	nein Nebenprodukt	nein
TFA/CH ₂ Cl ₂ 1:1	RT	4 d	nein	nein
TFA/CH ₂ Cl ₂ 1:1	30 °C	3 d	ja	nein
80% TFA	RT	4 h	ja	nein
TFA	RT	25 Min	ja	nein
TFA	0 °C	5 x 5 Min	ja	nein

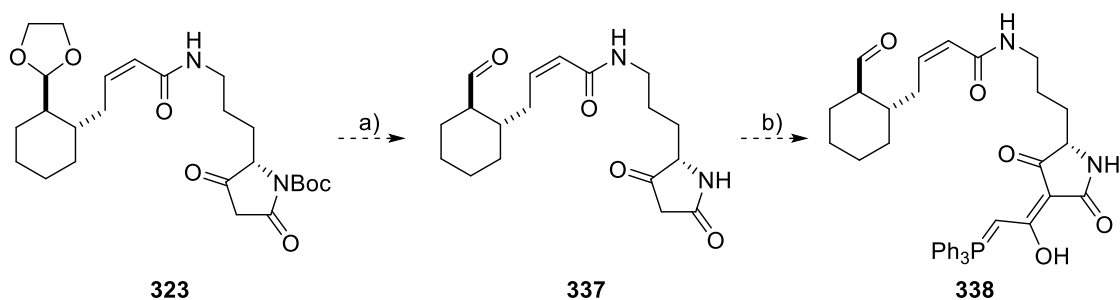
Es wurde zunächst versucht, das Dioxolan mit HCl abzunehmen^[77], da es bei vorherigen Versuchen dadurch teilweise abgespalten wurde (vgl. Kapitel 2.3). Jedoch konnte auch über mehrere Tage keine vollständige Entschüttung erreicht werden. Höhere Temperaturen führten zur Isomerisierung der *cis*-Doppelbindung. Beim Versuch, auf Säure zu verzichten und die Entschüttung durch den Einsatz von I₂ zu erreichen^[78], konnte bei Raumtemperatur keinerlei Umsatz festgestellt werden, beim Erhitzen im Bombenrohr über mehrere Stunden ein kaum nennenswerter Fortschritt. Genauso verhielt es sich bei der Verwendung von PPTS.^[79] Bei der Reaktion von **324** mit

p-Toluolsulfonsäure und Aceton^[54] konnte reproduzierbar die Bildung eines nicht definierbaren Nebenprodukts beobachtet werden, welches sich nach der Reaktion nicht mehr abtrennen ließ. Darüber hinaus trat unter diesen Bedingungen teilweise selbst bei Raumtemperatur bereits Isomerisierung auf. Auch der Einsatz von Essigsäure^[80] oder $\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$ ^[81] lieferte keine zufriedenstellenden Ergebnisse. Die Verwendung von saurem Ionentauscher zeigte zwar eine Entschüttung, jedoch war diese selbst nach über einer Woche noch nicht ganz abgeschlossen. In allen bisher genannten Fällen konnte mit der Zeit die Zersetzung des Ylids beobachtet werden. Am vielversprechendsten war der Einsatz von TFA. Um jedoch einen vollständigen Umsatz innerhalb kurzer Zeit zu erzielen, war es notwendig, **324** mehrmals aus konzentrierter TFA mit etwas H_2O einzurotieren. Die Reaktion verlief etwas sauberer, wenn sie bei 0 °C durchgeführt wurde. Der so erhaltene Aldehyd **336** erwies sich als instabil und konnte nicht zufriedenstellend aufgereinigt werden.



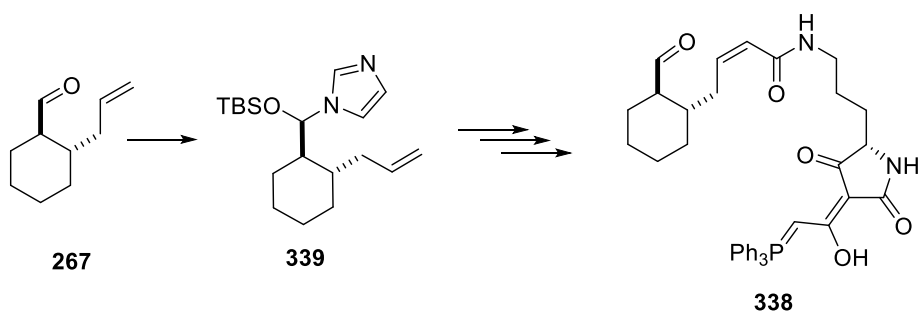
Schema 56: Entschüttung von **324**; Reagenzien und Bedingungen: TFA, ein Tropfen H_2O , 0 °C, quant.

Es wurde aufgrund der aufgetretenen Probleme versucht, die Entschüttung bereits auf der Stufe der Tetramsäure **323** vorzunehmen, so den Aldehyd **337** zu erhalten und das Ylid danach einzuführen (**338**). Diese Ansätze lieferten allerdings noch schlechtere Ergebnisse als diejenigen, das Ylid **324** zu entschütten und stellten somit keine Alternative dar.



Schema 57: Versuchte Synthese des Ylids **338**; Reagenzien und Bedingungen: a) TFA, H₂O bzw. HCl bzw. p-TsOH, Aceton; b) **26**, THF, RT.

Aufgrund dessen sollte eine neue Schutzgruppe für die Aldehydfunktion eingeführt werden. Die Tatsache, dass der Syntheseplan eine unter vielen Bedingungen stabile Schutzgruppe erfordert, schränkte die Auswahl beträchtlich ein. Es wurde schließlich eine Carbinol-TBS-Schutzgruppe ausgewählt, welche gleich mehrere Vorteile mit sich bringen sollte: Sie lässt sich laut Literatur^[82] bei Raumtemperatur sauber mit HF entschützen, sollte stabil unter allen Bedingungen der bisherigen Route sein und durch ihren Silylrest noch etwas unpolaren Charakter in das Molekül einbringen, welcher eine Aufreinigung der vorherigen Stufen etwas erleichtern sollte. Die Schutzgruppe sollte an Stelle des Dioxolans nach der Isomerisierung des Aldehyds **267** eingeführt und die Syntheseroute dann wie geplant durchgeführt werden.



Schema 58: Geplante Synthese des TBS-Carbinols **339**.

Der Aldehyd **267** wurde laut Vorschrift mit 5 eq Imidazol und 1,5 eq TBSCl bei Raumtemperatur in DMF umgesetzt. Die Reaktionskontrolle zeigte nur sehr langsamen Umsatz des Edukts. Nach über zwei Tagen war die Reaktion noch nicht abgeschlossen. Bei der Reaktion von **267** mit 10 eq Imidazol, 1,5 eq TBSCl bei 50 °C ließ sich nach

Reaktion über Nacht vollständiger Umsatz des Edukts beobachten. Die Analyse nach der extraktiven Aufarbeitung und Säulenchromatographie zeigte aber, dass nicht das gewünschte Produkt **339** entstanden war, sondern eine Umlagerung zum Siebenring **340** stattgefunden hatte.

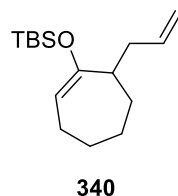
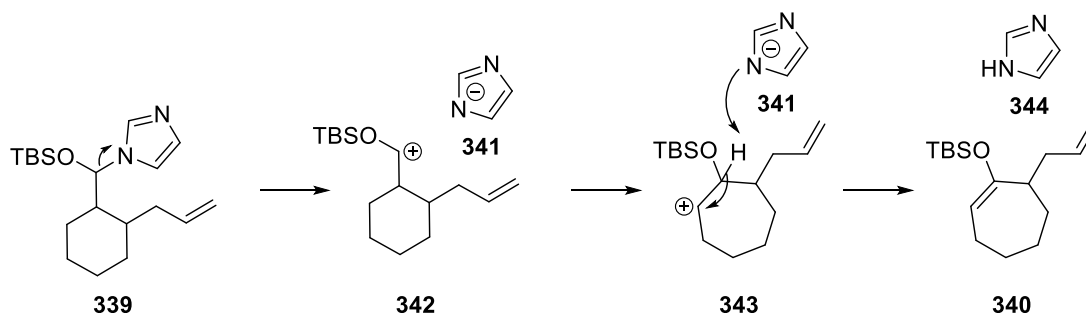


Abbildung 20: Struktur der erhaltenen Substanz **340**.

Mechanistisch könnte diese unerwartete Reaktion wie in Schema 59 gezeigt abgelaufen sein. Nach Bildung des gewünschten Produkts **339** fungiert Imidazol (**341**) als Abgangsgruppe (**342**). Es findet die Umlagerung zum Siebenring **340** durch Wanderung des stabilsten Restes statt (**343**). Der Ladungsausgleich erfolgt durch Deprotonierung zum erhaltenen Produkt **340** und Aufnahme des Protons durch das Imidazolanion **341** zu **344**.

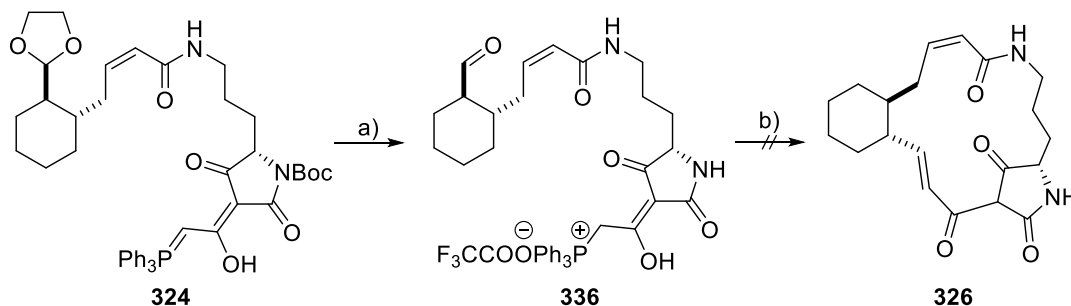


Schema 59: Postulierter Mechanismus zur Bildung des Siebenrings **340**.

Da die Literatur beschreibt, dass Cyclohexylcarbaldehyd sich mit 93% Ausbeute nach dieser Weise schützen lässt^[82], liegt der Schluss nahe, dass die Allylgruppe stabilisierend genug wirkt, die Umlagerung zu ermöglichen. Sie scheint so begünstigt, dass das Produkt **339** via Dünnschichtchromatographie nicht detektierbar ist.

Diese Schutzgruppe war für das vorliegende System jedenfalls völlig ungeeignet.

Mangels einer Alternative, die nicht eine weitere vollständige Umstellung des Synthesepfades erforderte, wurde beschlossen das Ylid **324** mit TFA zu entschützen und sofort weiter umzusetzen. Die anschließenden Versuche zum Ringschluss wurden unmittelbar nach der Entschützung durchgeführt. Alle wurden in Hochverdünnung ($c = 2 \text{ mM}$) vollzogen, um eine Oligomerisierung auszuschließen.



Schema 60: Versuchter Ringschluss zum Modell **326**; Reagenzien und Bedingungen: a) TFA, ein Tropfen H_2O , 0°C , quant.; b) THF/ $\text{KO}t\text{-Bu}$, 2 mM .

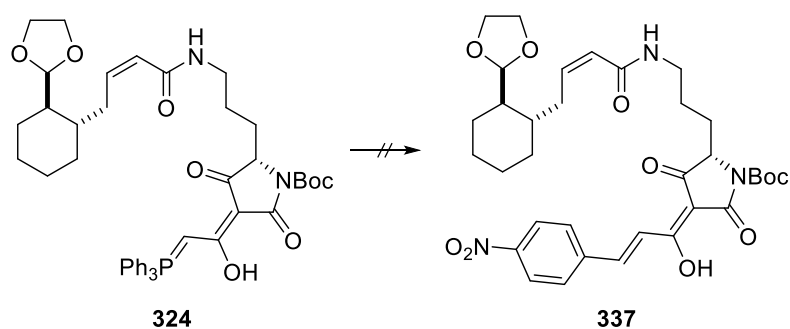
Der Ringschluss zum fertigen Modell **326** konnte nicht erzielt werden. Die Versuche hierzu sind in Tabelle 13 zusammengefasst.

Es trat immer wieder Zersetzung zu einem komplexen Gemisch untrennbarer Verbindungen auf. Selbst bei niedrigen Temperaturen konnten nur Fragmente des Moleküls in der LCMS- und HPLC-Analyse gefunden werden, keines der Fragmente zeigte dabei die für 3-Acyltetramsäuren mit Doppelbindung typische Absorption im Bereich von 300 nm . Auffällig war, dass in allen Fällen scheinbarer Umsatz des Ylids **336** stattfand. Auch die Aldehydfunktion konnte im $^1\text{H-NMR}$ nicht mehr nachgewiesen werden. Darüber hinaus verschwanden die Signale der *cis*-Doppelbindung im Laufe der Zeit völlig. Optisch zeigte sich stets eine sofortige Gelbfärbung der Lösung bei Zugabe der Base. Um auszuschließen, dass die Probleme an Resten von Wasser liegen, wurde frisch absolutiertes Lösungsmittel verwendet und ausgeheiztes Molsieb der Reaktion selbst zugegeben. Auch wurden zur Bildung des Ylids verschiedene Chargen an **26** verwendet, sowie verschiedene Chargen $\text{KO}t\text{-Bu}$ getestet. Alle Versuche zeigten jedoch das selbe Zersetzungsmuster.

Tabelle 13: Reagenzien und Bedingungen zum versuchten Ringschluss zum Modell **326**.

LM/Base	Temperatur	Zeit
THF/ 1,5 eq KO t -Bu	RT	1 d
THF/ 2 eq KO t -Bu	RT	22 h
THF/ 2,5 eq KO t -Bu	RT	1 d
THF/ 2,5 eq KO t -Bu	RF	1 – 5 h
THF/ 2,5 eq KO t -Bu/4 Å MS	RT	1 d
THF/ 2 eq KO t -Bu	0 °C	22 h

Es wurde vermutet, dass der Aldehyd in **336** nicht aktiv genug sein könnte, die Wittig-Reaktion mit dem Phosphorylid einzugehen. Um dies zu testen und auszuschließen, dass das Problem darin begründet liegt, dass das Ylid nicht, wie sonst bei Wittig-Reaktionen üblich, durch die Base voraktiviert werden kann, sondern der Aldehyd gleich mit in der Lösung vorhanden ist, wurde auf die noch Dioxolan-geschützte Vorstufe **324** zurückgegriffen und versucht, diese mit dem sehr reaktiven *p*-Nitrobenzaldehyd (**301**) zu kuppeln. Hierbei konnte das Ylid **324**, wie üblich zunächst für 20 Minuten voraktiviert^[25] werden, bevor die Zugabe des gelösten Aldehyds **301** erfolgte. Zudem musste hier nicht in Hochverdünnung gearbeitet werden, was das Verfolgen der Reaktion wesentlich vereinfachte.



Schema 61: Versuchte Synthese des Kupplungsprodukts **337**; Reagenzien und Bedingungen: **301**, vgl. Tabelle 14.

Es konnte auch hier unter keiner der getesteten Bedingungen das Produkt **337** isoliert werden. Die HPLC-Analyse des Gemischs deutete nicht darauf hin, dass sich ein Kupplungsprodukt gebildet hat. Variation des Lösungsmittels, der Base und der Temperatur (vgl. Tabelle 14) zeigten keinerlei Veränderung. In allen Fällen konnte hier

der nicht umgesetzte Aldehyd **263** vollständig isoliert werden, die gebildeten Zersetzungsprodukte waren nicht weiter definierbar.

*Tabelle 14: Reagenzien und Bedingungen zur versuchten Kupplung von **324** mit *p*-Nitrobenzaldehyd (**301**).*

LM/Base	Temperatur	Zeit
THF/1 eq KO <i>t</i> -Bu	0 °C	1 d
THF/1 eq KO <i>t</i> -Bu	RT	1 d
THF/ 1 eq KO <i>t</i> -Bu	RF	1 d
Toluol/1 eq KO <i>t</i> -Bu	0 °C	1 d
Toluol/1 eq KO <i>t</i> -Bu	RT	1 d
Toluol/1 eq KO <i>t</i> -Bu	RF	1 d
THF/2,5 eq KO <i>t</i> -Bu	RF	5 h
CH ₂ Cl ₂ /1 eq DBU	RT	3 d

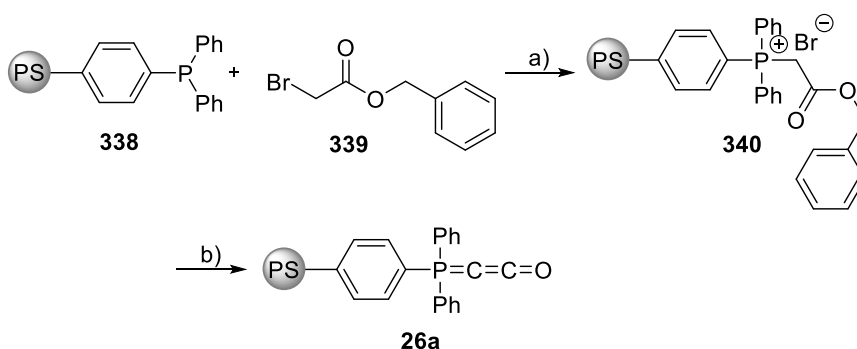
Das System scheint generell nicht in der Lage zu sein, eine Wittig Reaktion einzugehen. Was bei diesen Versuchen auffiel war, dass die Zersetzung sofort nach Basenzugabe eintreten scheint. Beim Voraktivieren des Ylids **324** mit Base trat eine sofortige Gelbfärbung auf und eine Kontrolle via Dünnschichtchromatographie zeigte bereits hier das typische Zersetzungs muster. Möglicherweise wird das System an einer anderen Stelle bevorzugter deprotoniert und zersetzt sich deshalb. Es könnte auch ein sterisches Problem sein, das die reaktiven Stellen füreinander unzugänglich macht und so zu den negativen Resultaten der Versuche führt.

2.6 Festphasensynthese

Um dem System eine andere Umgebung als die in Lösung zu schaffen, wurde auf immobilisiertes Ph₃P=C=C=O (**26a**) zurückgegriffen. Dessen Einsatz sollte mehrere Probleme lösen: Durch die Festphasen-Reaktion kann das Harz nach der Entschützung gewaschen werden und so können Reste der Säure oder Nebenprodukte der Entschützung, die beim Ringschluss eventuell störend wirken könnten, entfernt werden. Außerdem verändert sich die Umgebung der Moleküle am Harz im Vergleich zur Lösung – eine Dimerisierung wird ausgeschlossen und so kann auf das Arbeiten in Hochverdünnung verzichtet werden, was die Analytik erheblich erleichtert. Die Aufreinigung sollte

ebenfalls vereinfacht werden, da das oft störende $\text{Ph}_3\text{P}=\text{O}$ am Harz verbleibt, während das Produkt abgespalten wird.

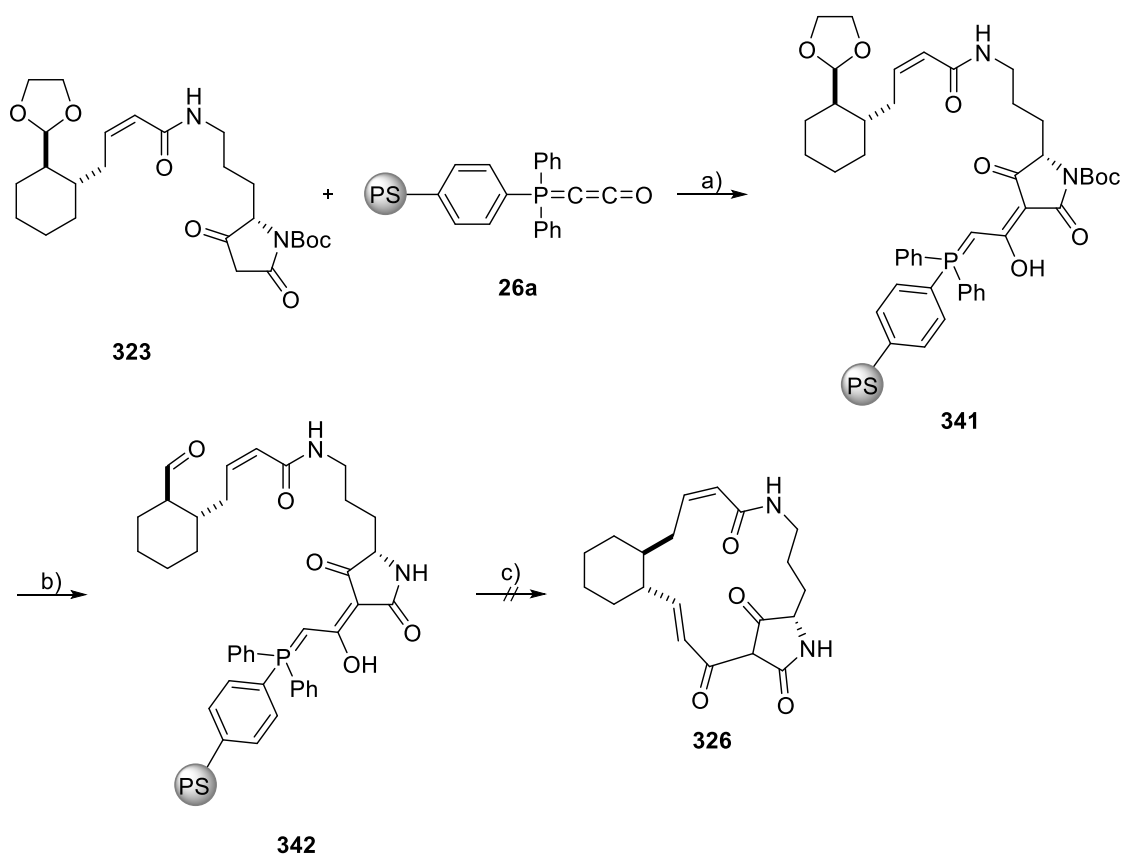
Dazu wurde zunächst nach Schobert *et al.*^[21b] das immobilisierte Ketenylid **26a** ausgehend von Polystyrol-gebundenem PPh_3 (**338**) und Benzylbromacetat (**339**) hergestellt. Das Phosphoniumbromid **340** konnte mit quantitativer Ausbeute erhalten werden. Das Salz **340** wurde dann mit LiHMDS zum Ylid **26a** deprotoniert. Die Ausbeute bei diesem Schritt war ebenfalls quantitativ. Beide Reaktionen wurden im Festphasenreaktor durchgeführt und via IR-Spektroskopie verfolgt.



Schema 62: Synthese des immobilisierten Ylids **26a** analog Schobert *et al.*^[21b]; Reagenzien und Bedingungen: a) THF, RT, quant; b) Benzol, LiHMDS, quant.

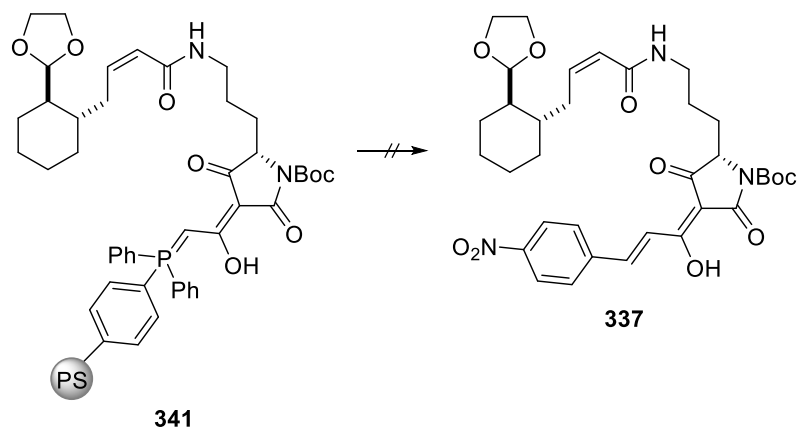
Das immobilisierte Ylid **26a** wurde dann mit der Tetramsäure **323** umgesetzt. Der Umsatz schien komplett, die für das Phosphorylid typische kumulierte Bande wurde via IR-Spektroskopie nicht mehr detektiert. Auch die Massenzunahme sprach für einen Umsatz der Tetramsäure **323** zum immobilisierten 3-Acylid **341**.

Im Anschluss wurde versucht, **341** zum Aldehyd **342** entschützen und dann den Ringschluss zu versuchen. Dafür wurde das Ylid **341** wie auch in den Versuchen in Lösung mehrmals mit TFA geschüttelt, nach jedem Mal gründlich gewaschen und dann direkt weiter umgesetzt. Bei der Basenzugabe trat wie bei den Versuchen in Lösung die sofortige Farbänderung auf. Es konnte auch hier kein Produkt **326** gefunden werden. Die HPLC-Analyse zeigte wieder keine Absorption im erwarteten Bereich.



Schema 63: Versuchter Ringschluss zu **326** über das immobilisierte 3-Acyllylid **342**; Reagenzien und Bedingungen: a) THF, RT, quant; b) 2 x TFA, H₂O, RT; c) KOt-Bu, THF, RT.

Auch am immobilisierten 3-Acyllylid **341** wurde die Umsetzung mit der noch geschützten Stufe und *p*-Nitrobenzaldehyd (**301**) versucht. Auch hier trat der sofortige Farmumschlag auf und das Zersetzungsmuster bei der Dünnschichtchromatographie und in der HPLC-Analyse entsprach den vorherigen Versuchen in Lösung. Die Variante mit dem immobilisierten Ylid (**26a**) stellt für dieses System also keine Alternative dar. Die Route muss daher als gescheitert betrachtet werden.



Schema 64: Versuchter Umsatz des immobilisierten 3-Acylylids **341** mit *p*-Nitrobenzaldehyd (**301**);
Reagenzien und Bedingungen: *KOt*-Bu, **301**, RT.

3. Synthese von (2S, 3S)- β -Hydroxyornithin

Da in der gewählten Modellverbindung Discodermid (**3**), sowie in zahlreichen anderen PTM, die ebenfalls nach der angestrebten Methode synthetisierbar wären, β -hydroxyliertes Ornithin enthalten ist und es sich wahrscheinlich analog zu Cylindramid (**60**) um (2S,3S)- β -Hydroxyornithin (**338**) handelt, sollte dieses bereits nebenbei synthetisiert werden. Die Synthese ist mehrfach literaturbekannt.^[83]

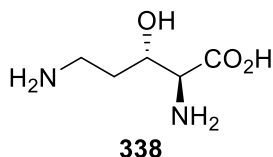
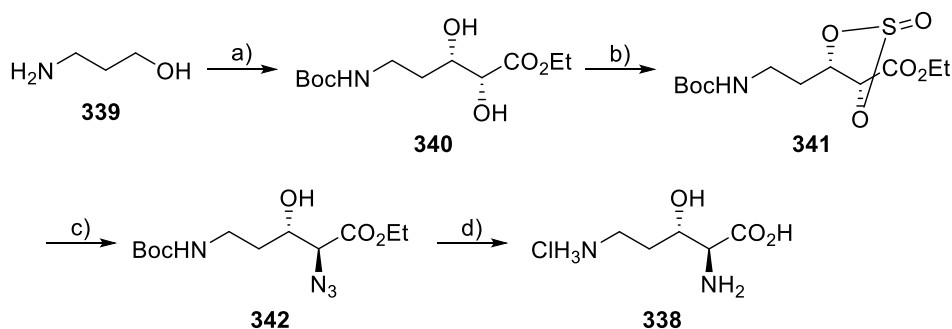


Abbildung 21: Struktur von (2S,3S)- β -Hydroxyornithin (**338**).

In dieser Arbeit wurde zunächst auf die Synthese nach Pandey *et al.*^[83b] zurückgegriffen. Sie geht von Aminopropanol (**339**) aus, welcher über vier Stufen zum Diol **340** umgesetzt wird. Die Inversion des Stereozentrums über ein cyclisches Sulfit (**341**, **342**) und Entschützung liefern dann das Hydrochlorid des Produkts (**338**) mit 61% Gesamtausbeute.

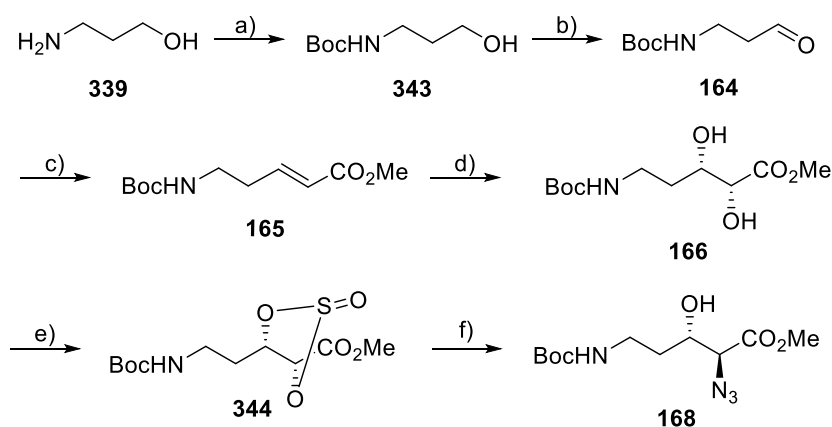


Schema 65: Synthese von (2S,3S)- β -Hydroxyornithin Hydrochlorid (**338**) von Pandey *et al.*^[83b];
 Reagenzien und Bedingungen: a) 1. Boc_2O , NaOH, 1,4-Dioxan, H_2O , $0\text{ }^\circ\text{C} \rightarrow \text{RT}$; dann KHSO_4 , 94%;
 2. $(\text{COCl})_2$, DMSO, NEt_3 , CH_2Cl_2 , $-78\text{ }^\circ\text{C} \rightarrow -60\text{ }^\circ\text{C}$; 3. $\text{Ph}_3\text{P}=\text{CHCOOEt}$, $\text{THF}_{\text{abs.}}$, RT, 88%; 4. AD mix
 a, MeSO_2NH_2 , $t\text{-BuOH}:\text{H}_2\text{O}$ (1:1), $0\text{ }^\circ\text{C}$, 95%; b) SOCl_2 , Et_3N , 97%; c) NaN_3 , $\text{DMF}_{\text{abs.}}$, $60\text{ }^\circ\text{C}$, 93%;
 d) 1. 10% Pd/C, H_2 , EtOAc, RT, 98%; 2. 6 N HCl, RF, 88%.

Zunächst wurde bei der Synthese analog zur Literatur mit der Boc-Schutzgruppe gearbeitet. Aminopropanol (**339**) wurde mit quantitativer Ausbeute Boc-geschützt (**343**). Hierbei wurde abweichend der Vorschrift aufgrund der besseren Ausbeute nach einer

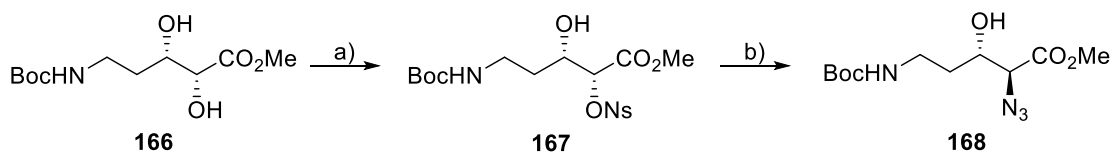
Vorschrift von Tae *et al.*^[84] gearbeitet. Die nachfolgende Swern-Oxidation zum Aldehyd **164** verlief in kleinem Maßstab zwar mit ausgezeichneten Ausbeuten von 88%, diese brach jedoch bei größeren Ansätzen reproduzierbar auf 55% ein.

Die folgende Wittig-Reaktion, bei der aus Gründen der Verfügbarkeit $\text{Ph}_3\text{P}=\text{CHCOOMe}$ (**290**) anstelle von $\text{Ph}_3\text{P}=\text{CHCOOEt}$ verwendet wurde, konnte mit einer sehr guten Ausbeute von 85% durchgeführt werden (**165**). Die Sharpless-Dihydroxylierung lieferte den Diol **166** mit einer Ausbeute von befriedigenden 56%. Die anschließende Überführung ins Sulfit **344** mit folgender nukleophiler Substitution durch NaN_3 (**168**) verlief in schlechter Ausbeute von 21% über zwei Stufen.



Schema 66: Synthese des Azids **168** in Anlehnung an Pandey *et al.*^[84]; Reagenzien und Bedingungen:
 a) Boc_2O , EtOH , $0^\circ\text{C} \rightarrow \text{RT}$, quant.; b) $(\text{COCl})_2$, DMSO , NEt_3 , CH_2Cl_2 , $-78^\circ\text{C} \rightarrow \text{RT}$, 88%; c) **290**, CH_2Cl_2 , $0^\circ\text{C} \rightarrow \text{RT}$, 85%; d) $\text{AD mix } \alpha$, MeSO_2NH_2 , $t\text{-BuOH}:\text{H}_2\text{O}$ (1,5:1), $0^\circ\text{C} \rightarrow \text{RT}$, 56%; e) SOCl_2 , Et_3N , CH_2Cl_2 , 0°C ; f) NaN_3 , $\text{DMF}_{\text{abs.}}$, 60°C , 21% über zwei Stufen.

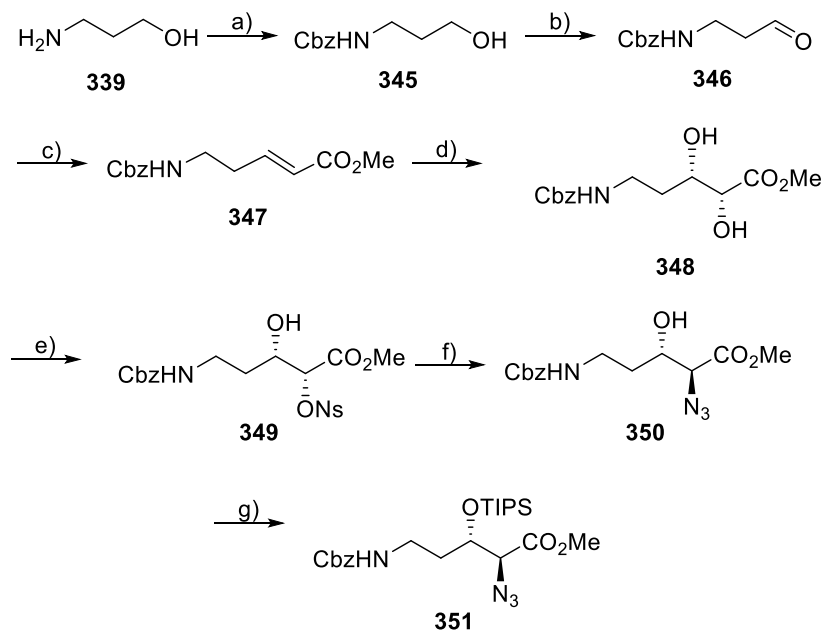
Da dieser Schritt nicht zufriedenstellend war, wurde stattdessen auf die Synthese nach Laschat *et al.*^[46a] zurückgegriffen, wo ebenfalls Probleme mit der Stufe des Sulfits beschrieben wurden. Bis zur Stufe des Diols **340** verläuft sie analog zur in Schema 65 beschriebenen Route, mit dem Unterschied, dass ebenfalls mit $\text{Ph}_3\text{P}=\text{CHCOOMe}$ (**290**) gearbeitet wurde. Der Diol **166** wird dann selektiv mono-nosyliert (**167**). Es erfolgt eine nukleophile Substitution mit NaN_3 (**168**) mit einhergehender Inversion des Stereozentrums.



Schema 67: Synthese des Azids **168** von Laschat et al.^[46a]; Reagenzien und Bedingungen: a) *N*sCl, *N*Et₃, CH₂Cl₂, 4 °C, 65%; b) NaN₃, DMF, 50 °C, 98%.

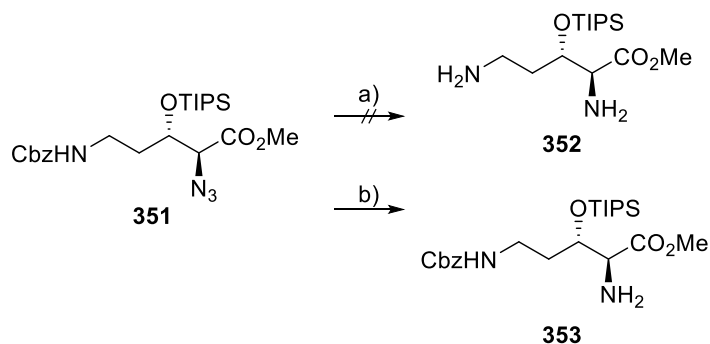
Die selektive Einführung der Nosylgruppe (**167**) konnte mit befriedigenden 53% durchgeführt werden. Die anschließende Überführung ins Azid **169** verlief mit ausgezeichneten 93%. Da jedoch die Swern-Oxidation des Boc-geschützten Alkohols **343** in großem Maßstab nicht mit zufriedenstellenden Ausbeuten durchführbar war und auch die Reinheit des so erhaltenen Produkts zu wünschen übrigließ, wurde ein Wechsel zur Cbz-Schutzgruppe vorgenommen.

Aminopropanol (**339**) wurde mit einer ausgezeichneten Ausbeute von 91% Cbz-geschützt (**345**).^[85] Die Swern-Oxidation (**346**) verlief hier auch im Multigrammaßstab mit guten 73% Ausbeute. Sowohl die anschließende Wittig-Reaktion (**347**) mit ausgezeichneten 90% als auch die Dihydroxylierung (**348**) mit quantitativer Ausbeute und einem Enantiomerenüberschuss von 98% verliefen deutlich besser als beim Boc-geschützten Derivat. Die mono-Nosylierung (**349**) konnte mit einer Ausbeute von 43% durchgeführt werden, die Substitution und Inversion mit ausgezeichneten 93% (**350**). Die TIPS-Schätzung der verbliebenen Alkoholgruppe verlief mit einer guten Ausbeute von 67% (**351**).



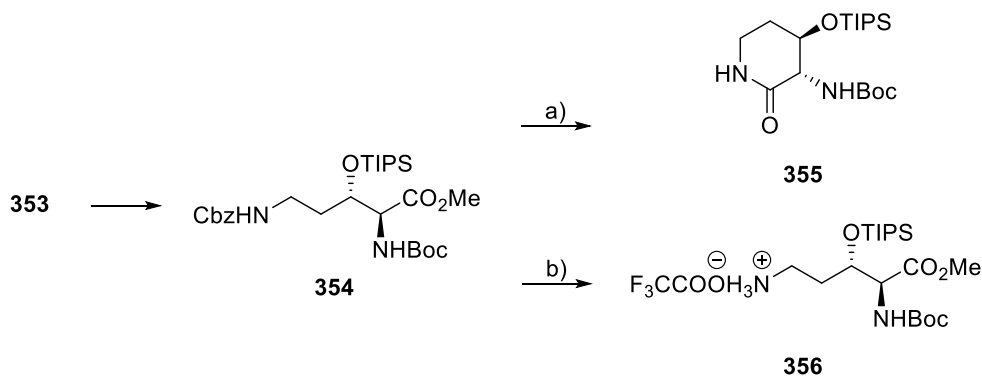
Schema 68: Synthese des Azids **351** in Anlehnung an Laschat et al.^[46a] unter Verwendung der Cbz-Schutzgruppe; Reagenzien und Bedingungen: a) CbzCl, NaHCO₃, THF:H₂O (1:1), RT, 91%; b) (COCl)₂, DMSO, NEt₃, CH₂Cl₂, -78 °C, 73%; c) **290**, CH₂Cl₂_{abs.}, 0 °C → RT, 90%; d) AD mix α, MeSO₂NH₂, *t*-BuOH:H₂O (1,5:1), 0 °C → RT, quant. 98% ee; e) NsCl, NEt₃, CH₂Cl₂, 4 °C, 43%; f) NaN₃, DMF, 50 °C, 93%; g) TIPSOTf, 2,6-Lutidin, CH₂Cl₂_{abs.}, 0 °C, 51%.

Zunächst wurde versucht, gleichzeitig die Entschützung des Amins, sowie die Reduktion der Azidgruppe zum zweiten Amin zu erreichen und so **352** zu erhalten. Diese Ansätze lieferten jedoch komplexe Produktgemische. Daher wurde das Azid **351** zunächst nach Staudinger mit PPh₃ umgesetzt und anschließend hydrolysiert. Auf diese Weise konnte das Amin **353** quantitativ über zwei Stufen erhalten werden.



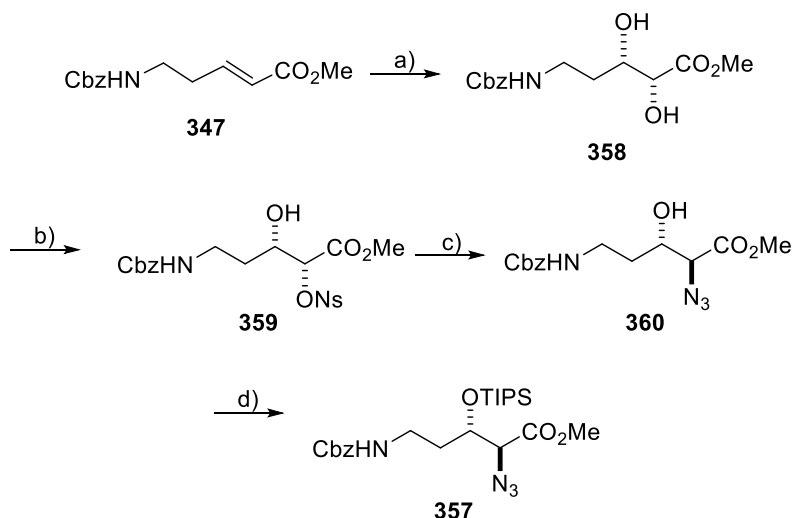
Schema 69: Versuchte Hydrierung von **351**; Reagenzien und Bedingungen: a) Pd/C 5%, H₂, MeOH; b) 1. PPh₃, THF; 2. H₂O, quant. über zwei Stufen.

Das Amin **353** wurde im Anschluss quantitativ Boc-geschützt (**354**). Die folgende Hydrierung resultierte erneut in der selektiven Bildung des Sechsrings **355**, konnte aber durch Zugabe eines Äquivalents TFA unterdrückt werden und lieferte das Salz **356** in quantitativer Ausbeute. Das Salz **356** erwies sich auch hier als nicht stabil, deswegen war die komplett geschützte Vorstufe **354** zur Lagerung vorzuziehen.



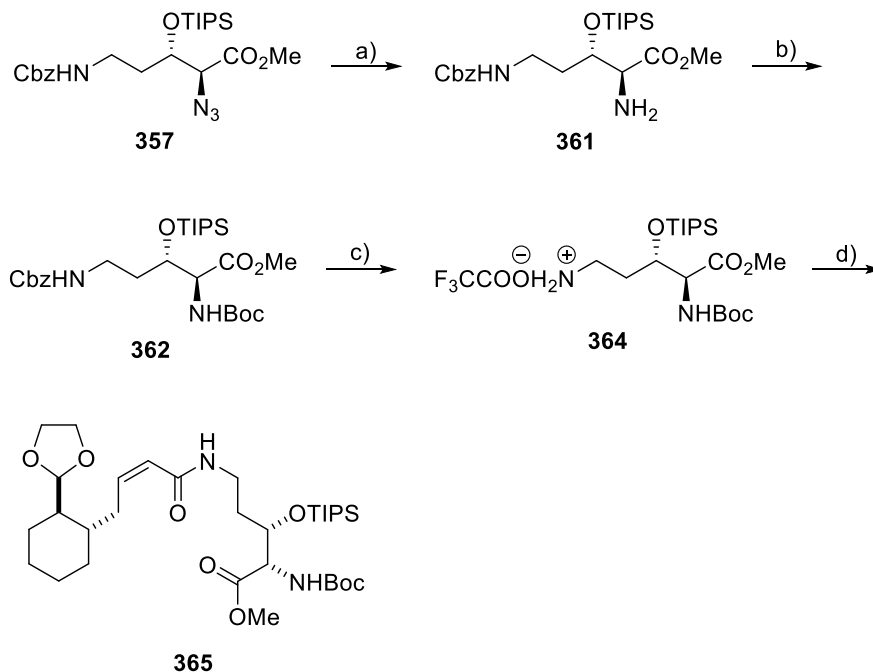
Schema 70: Synthese des Salzes **356**; Reagenzien und Bedingungen: a) Pd/C 5%, H₂, MeOH; b) TFA, Pd/C, H₂, MeOH, quant.

Da sich die Dihydroxylierung aufgrund des kostenintensiven AD mix α als der limitierende Faktor herausstellte, die Substanz zur Optimierung der Bedingungen allerdings in größerem Maßstab benötigt wurde, wurde zu Modellzwecken auf die racemische Variante zurückgegriffen. An Stelle von AD mix α wurde eine Dihydroxylierung mit Kaliumosmat und NMO durchgeführt. In Zusammenarbeit mit Franziska Gillsch^[86] wurde im Rahmen einer Bachelorarbeit mit Ausnahme der Dihydroxylierung analog zur oben beschriebenen Route gearbeitet. Sie kam dabei bis zur Stufe des Azids **357**.



Schema 71: Synthese des Azids **357** durch Franziska Gillsch^[86]; Reagenzien und Bedingungen: NMO, K₂OsO₄·2 H₂O, Aceton, H₂O, 0 °C → RT, 78 %; e) NsCl, NEt₃, CH₂Cl₂_{abs.}, 0 °C → 4 °C, 58 %; f) NaN₃, DMF_{abs.}, 60 °C, 95 %; g) TIPSOTf, 2,6- Lutidin, CH₂Cl₂_{abs.}, 2 d, 0 °C → RT, 64 %.

Im Anschluss wurde die Synthese erfolgreich analog der enantiomerenreinen Variante abgeschlossen und die Kupplung mit dem Modellaldehyd **266** erfolgreich mit einer guten Ausbeute von 79% durchgeführt.

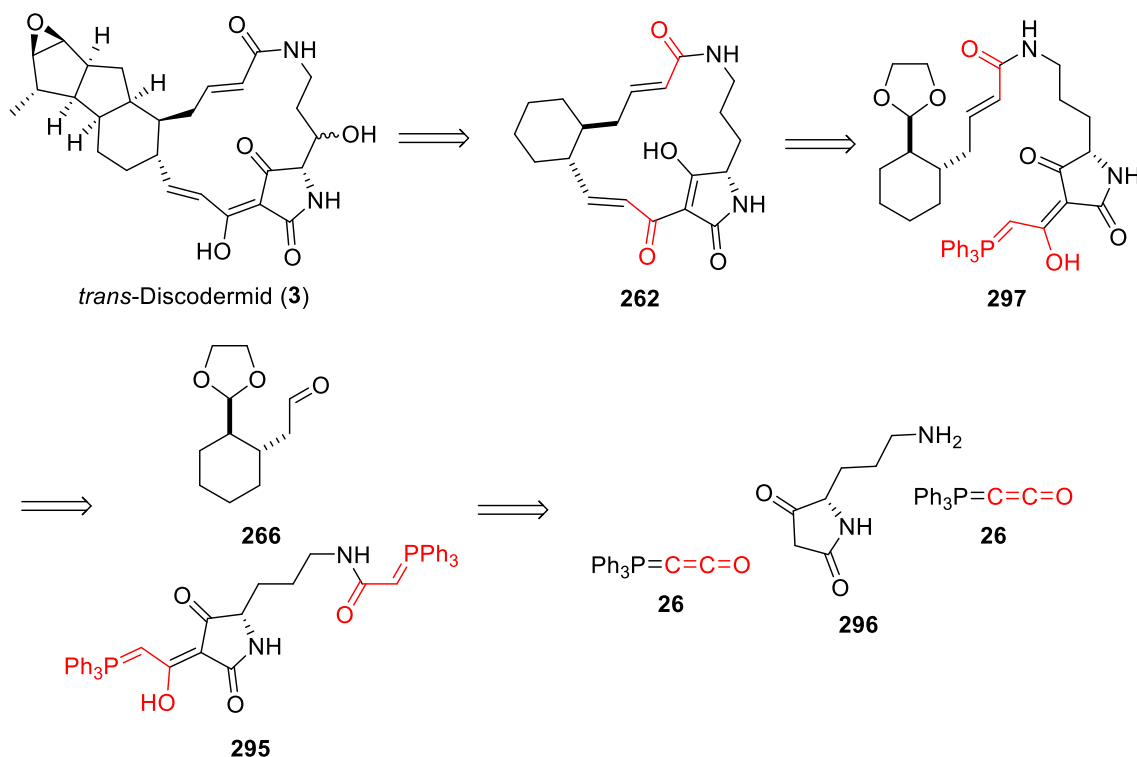


Schema 72: Abschluss der Synthese zu **364** und Kupplung mit dem Modellaldehyd **266**; Reagenzien und Bedingungen: a) 1. PPh₃, THF; 2. H₂O, quant. über zwei Stufen; b) Boc₂O, DMF; c) TFA, Pd/C, H₂, MeOH, quant.; d) **266**, HBTU, DIPEA, DMF, 79%.

Zusammenfassung und Ausblick

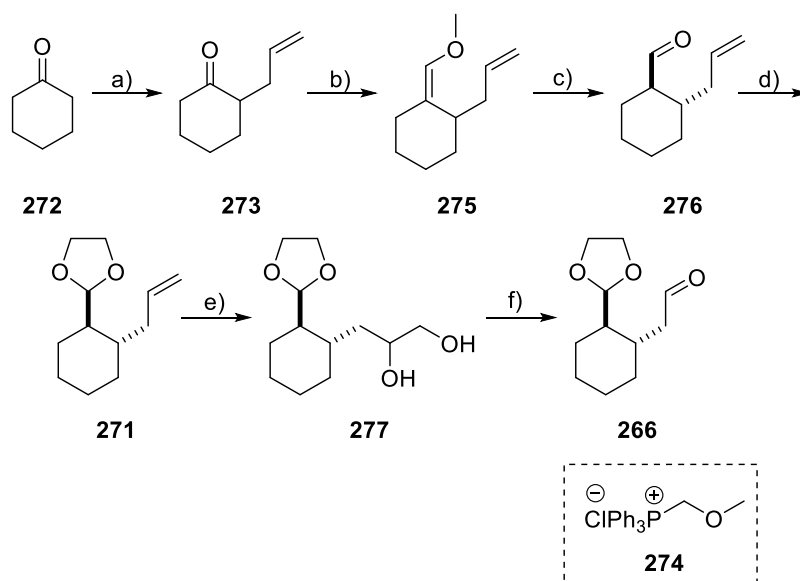
1. Zusammenfassung

Im Rahmen dieser Arbeit sollten Beiträge zu einem neuen synthetischen Zugang zur Substanzklasse der polycyclischen Tetramsäure-Makrolactame (PTM) geleistet werden. Dafür sollte ein vereinfachtes, ursprünglich von *trans*-Discodermid (**3**) abgeleitetes, Modell **262** hergestellt werden. Dabei wurde auf der vorrangegangenen Arbeit von Dr. Markus Winterer^[7] aufgebaut. Der Grundgedanke zur Synthese des Modells **262** war die durch Ketenyldientriphenylphosphoran (**26**) vermittelte Kupplung des Modellaldehyds **266** und der Ornithin-Tetramsäure **296**.



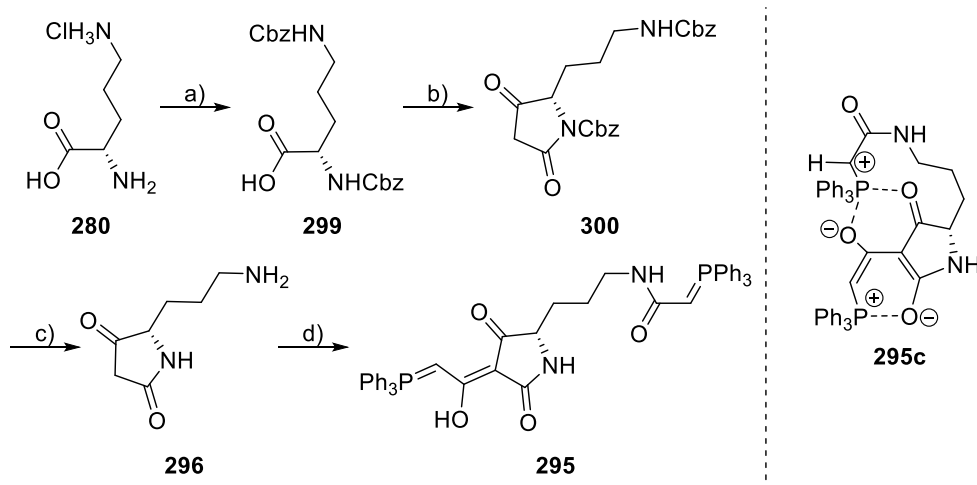
Schema 73: Retrosynthese des Modells **262**

Die von Winterer aufgestellte Synthese für den Modellaldehyd **266** wurde optimiert und ihre Gesamtausbeute von ehemals 8% auf 39% über sieben Stufen gesteigert.



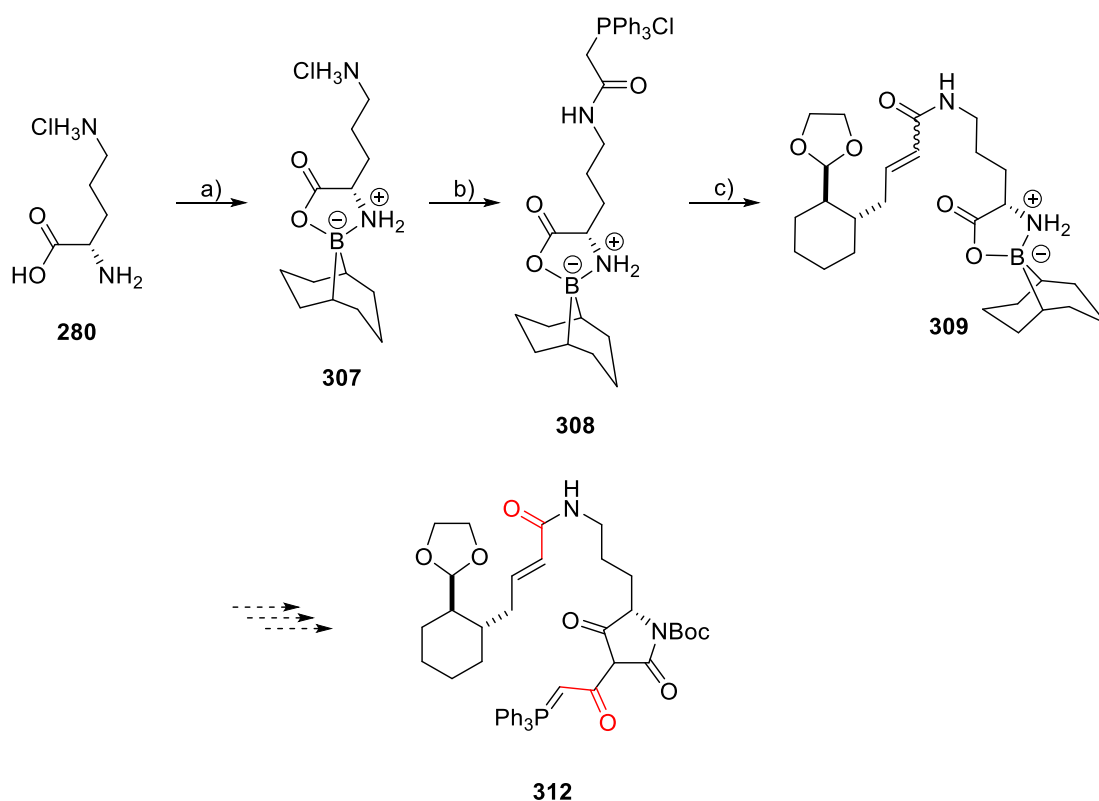
Schema 74: Optimierte Synthese des Modellaldehyds **266**; Reagenzien und Bedingungen: a) Allylbromid, NaNH_2 , Et_2O , 48%; b) **274**, NaHMDS , $\text{THF}_{\text{abs.}}$, $0^\circ\text{C} \rightarrow \text{RT}$, 95%; c) 1. THF , 5% HCl , RF; 2. MeOH , 5% KOH , RF; quant. über zwei Stufen; d) Ethylenglykol, PPTS, Benzol, RF, 93%; e) NMO , $\text{K}_2\text{OsO}_4 \cdot \text{H}_2\text{O}$, Aceton, H_2O , RT, quant. f) $\text{Pb}(\text{OAc})_4$, $\text{CH}_2\text{Cl}_{2\text{abs.}}$, RT, 94%.

Die Synthese des Bisylids **295** verlief zwar erfolgreich, die Verbindung erwies sich jedoch als völlig unreaktiv. Die Begründung wurde in der Bildung eines internen Salzes **296c** gesucht. Versuche das Bisylid **295** zu aktivieren scheiterten.



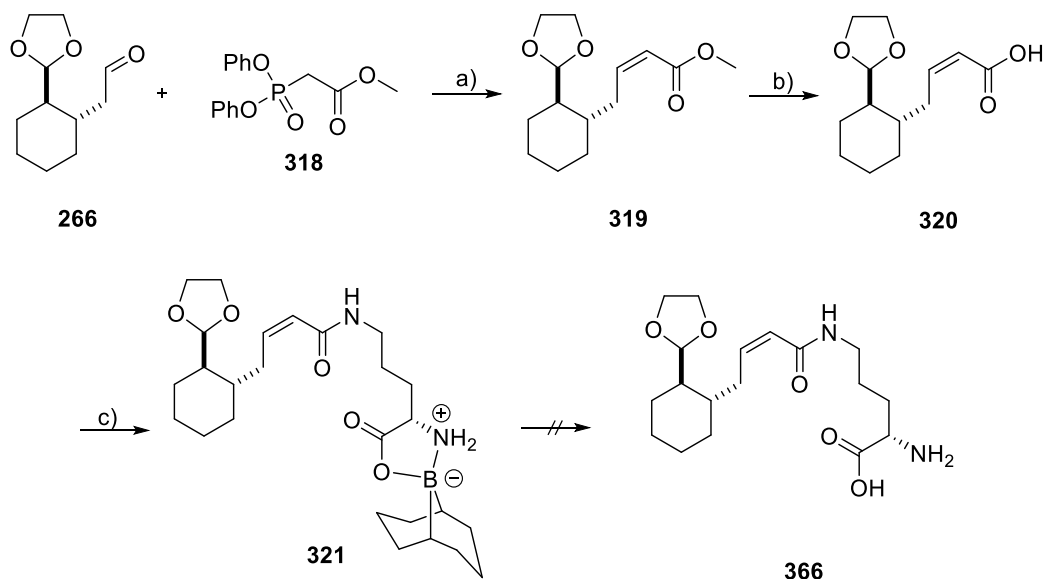
Schema 75: Synthese des Bisylids **295** und vermutete Salzstruktur **295c** Reagenzien und Bedingungen: a) CbzCl , NaOH , H_2O , $0^\circ\text{C} \rightarrow \text{RT}$, 97%; b) Meldrumsäure, $\text{EDC} \cdot \text{HCl}$, DMAP , CH_2Cl_2 , $0^\circ\text{C} \rightarrow \text{RT}$, 23 h \rightarrow RF, 1 h, 72%; c) Pd/C 5%, H_2 , MeOH , RT, 99%; d) 2 eq **26**, 1,4-Dioxan, 150°C , Bombenrohr, quant.

Das Modell **262** sollte dann über das Amidylid-Salz **308** aufgebaut werden. Der 9-BBN-Komplex **307** sollte mit dem kumulierten Ylid **26** zum Salz **308** umgesetzt werden und dieses mit dem Modellaldehyd **266** zum Kupplungsprodukt **309** reagieren. Das Salz **308** konnte erfolgreich hergestellt und mit dem Modellaldehyd **266** gekuppelt werden. Die Reaktion lieferte neben schlechten Ausbeuten auch schlechte *cis:trans*-Verhältnisse und anhand der Kopplungskonstanten den Beweis, dass der Naturstoff an dieser Stelle nicht, wie von Winterer^[7] angenommen, *trans*-konfiguriert ist.



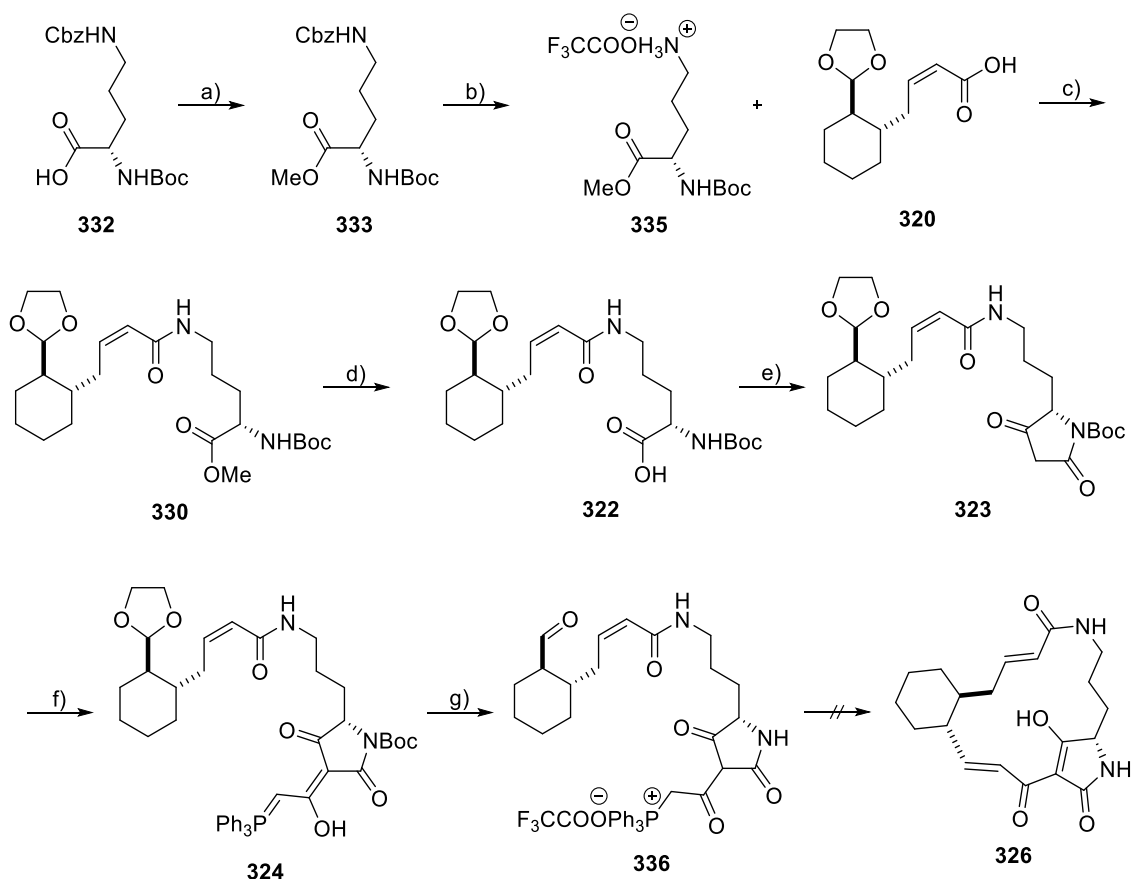
Schema 76: Synthese des Kupplungsprodukts **309**; Reagenzien und Bedingungen: a) 9-BBN-Dimer, MeOH, RF, quant.; b) **26**, THF, RF, 64%; c) Base, THF, RF, 0-35%.

Aufgrund dieses Befundes wurde die Synthese durch Austausch des kumulierten Ylids **26** gegen das Phosphonat **318** und entsprechende Modifizierung des Modellaldehyds angepasst. Der Modellaldehyd **266** wurde erfolgreich zur Säure **320** umgesetzt und diese mit dem 9-BBN-Komplex **307** zum Kupplungsprodukt **321** verknüpft. Der Komplex erwies sich jedoch als unerwartet stabil, sodass er sich nicht zu **366** entschützen ließ.



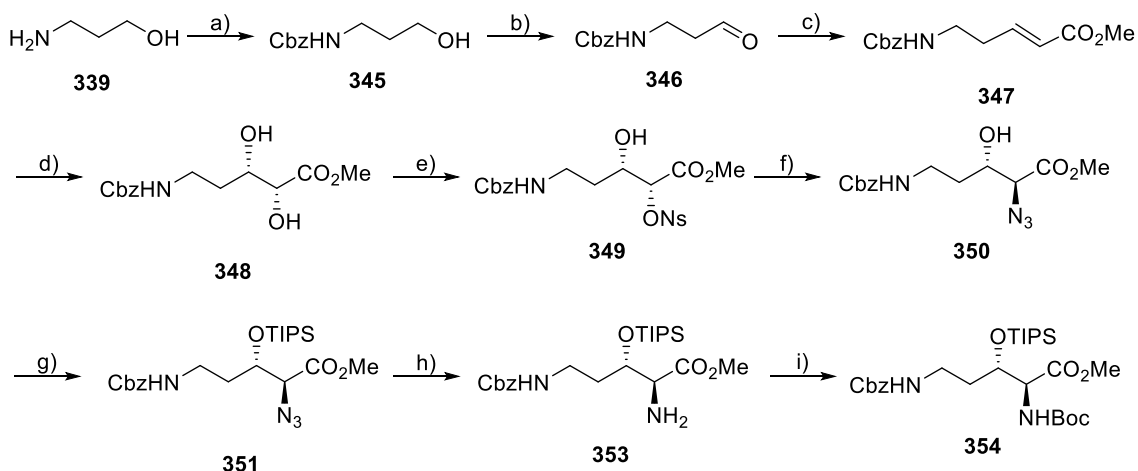
Schema 77: Synthese des Kupplungsprodukts **321** und gescheiterte Entschützung; Reagenzien und Bedingungen: a) NaH, THF_{abs.}, -78 °C, 92%; b) MeOH, 1 M KOH, 50 °C, 85%; c) HBTU, DIPEA, **307**, DMF_{abs.}, RT, 81%.

Statt des 9-BBN-Komplex sollte aus dem kommerziell erhältlichen geschützten Ornithin **332** über den Methylester **330** das Kupplungsprodukt **322** hergestellt werden. Das geschützte Ornithin **332** wurde erfolgreich verestert (**333**) und in Anwesenheit von TFA hydriert, um einen Ringschluss zu unterdrücken. Das Salz **335** konnte mit dem Modellaldehyd **266** erfolgreich zu **330** verknüpft und der Methylester zu **322** verseift werden. Die Einführung der Tetramsäurefunktion war erfolgreich (**323**), ebenso die 3-Acylierung (**324**) mit dem kumulierten Ylid **26**. Die folgende Entschützung der Aldehydfunktion gestaltete sich als äußerst schwierig und konnte letztendlich nur in konzentrierter TFA erfolgreich durchgeführt werden (**336**). Alle Versuche den Ringschluss zum fertigen Modell **326** zu erreichen scheiterten. Es schien bereits bei Zugabe der Base Zersetzung aufzutreten. Auch die versuchte Kupplung des Ylids **324** mit dem aktiven *p*-Nitrobenzaldehyd scheiterte. Es wurde vermutet, dass es sich um ein sterisches Problem handeln könnte und das System nicht in die richtige Konformation findet, um die Reaktion einzugehen. Um dem System eine andere Umgebung zu geben, wurde die Reaktion an der Festphase versucht, doch auch hier lieferte sie nicht das gewünschte Produkt. Somit kann diese Route nicht als zielführend angesehen werden.



Schema 78: Synthese des Aldehyds **336** und gescheiterter Ringschluss; Reagenzien und Bedingungen:
 a) CsCO_3 , MeI, quant.; b) Pd/C 5%, H_2 , 1,2 eq TFA, EtOH, RT, quant.; c) DIPEA, HBTU, DMF, 0 °C
 78%; d) 1 M KOH, MeOH, RT, 88%; e) Meldrumsäure, EDC·HCl, DMAP, CH_2Cl_2 , 0 °C → RT, 23 h →
 RF, 1 h, 76%; f) **26**, THF, RT, quant.; g) 5 x TFA, H_2O , 0 °C.

Hinsichtlich der Tatsache, dass viele PTM, darunter auch Discodermid (**3**), β -Hydroxyornithin (**338**) enthalten, wurde dieses nebenbei hergestellt. Ausgehend von Aminopropanol (**339**) konnte das voll geschützte β -Hydroxyornithin **354** erfolgreich mit einer Gesamtausbeute von 12% synthetisiert werden.



Schema 79: Synthese des geschützten β -Hydroxyornithins **254**: Reagenzien und Bedingungen: a) CbzCl , NaHCO_3 , $\text{THF}:\text{H}_2\text{O}$ (1:1), RT, 91%; b) $(\text{COCl})_2$, DMSO , NEt_3 , CH_2Cl_2 , $-78\text{ }^\circ\text{C}$, 73%; c) **290**, CH_2Cl_2 , $0\text{ }^\circ\text{C} \rightarrow \text{RT}$, 90%; d) *AD mix α* , MeSO_2NH_2 , $t\text{-BuOH}:\text{H}_2\text{O}$ (1,5:1), $0\text{ }^\circ\text{C} \rightarrow \text{RT}$ quant., 98% ee; e) NsCl , NEt_3 , CH_2Cl_2 , $4\text{ }^\circ\text{C}$, 43%; f) NaN_3 , DMF , $50\text{ }^\circ\text{C}$, 93%; g) TIPSOTf , 2,6-Lutidin, CH_2Cl_2 , $0\text{ }^\circ\text{C}$, 51%; h) 1. PPh_3 , THF ; 2. H_2O , quant. über zwei Stufen; i) Boc_2O , DMF , quant.

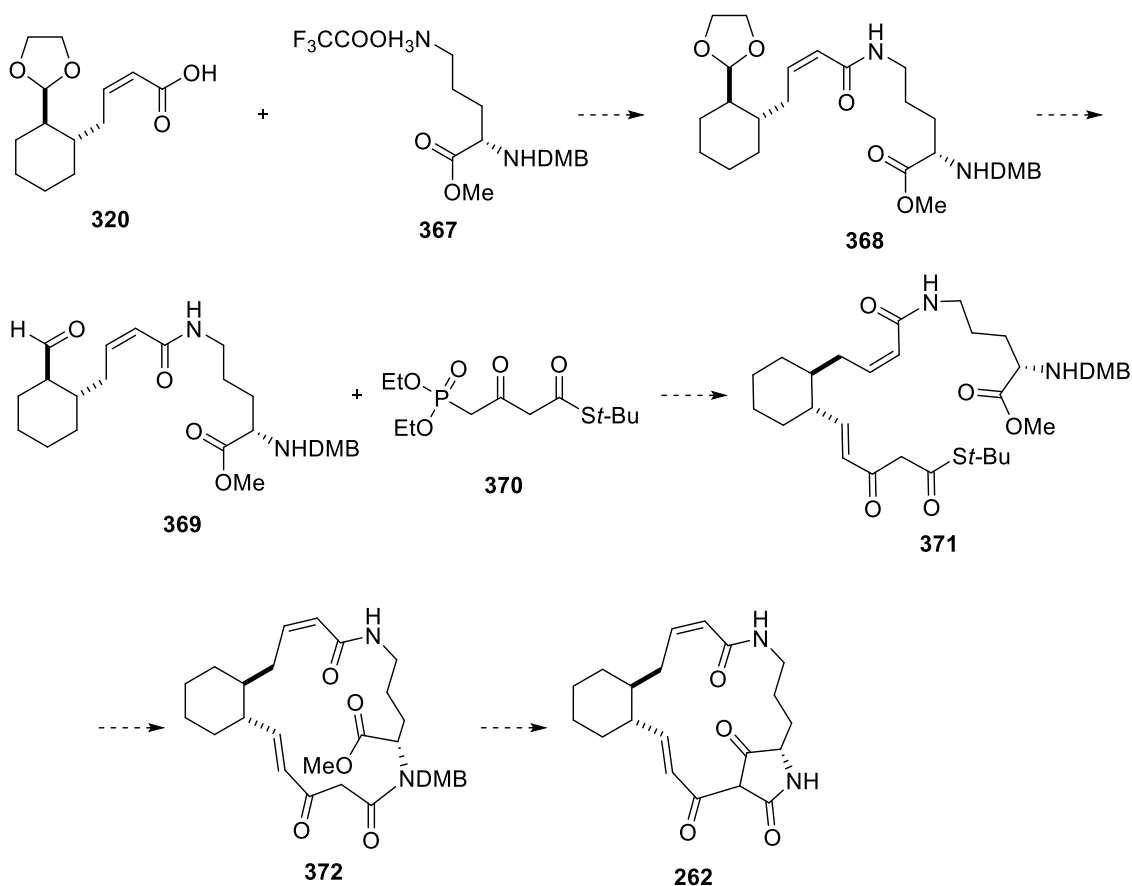
2. Ausblick

Im Folgenden sollen zwei Wege aufgezeigt werden, wie die bestehenden Probleme in Zukunft gelöst werden könnten, ohne den Syntheseplan allzu sehr verändern zu müssen.

2.1 Einführung der Tetramsäureeinheit nach Lacey-Dieckmann

Da der Ringschluss mit Ketenylidetriphenylphosphoran (**26**) nicht funktionierte, sollte an dieser Stelle angesetzt werden. Eine Möglichkeit wäre die Tetramsäurefunktion als letzten Schritt nach der Makrocyclisierung einzuführen. Dafür wäre lediglich eine andere Schutzgruppe an der Aminofunktion des Ornithins nötig, nämlich DMB (**367**). Die Synthese des Modellaldehyds könnte bis zur Säure **320** komplett beibehalten werden. Das Kupplungsprodukt **368** der beiden Bausteine müsste zunächst entschützt (**369**) und dann in einer HWE-Reaktion mit dem Phosphonat **370** zum Thioester **371** umgesetzt werden. Im Anschluss würde die silbersalzvermittelte Makrocyclisierung zum Ring **372** erfolgen. Die letzten Schritte wäre die Einführung der Tetramsäurefunktion nach Lacey-Dieckmann und die Entschützung zum fertigen Modell **262**. Auf diese Weise könnten große Teile der alten Route beibehalten werden, deren Ausbeuten und Bedingungen bereits optimiert sind. Zudem wäre von Vorteil, die sehr polare

Tetramsäurefunktion, welche die Aufreinigung der Folgestufen erschwert, als vorletzten Schritt in das Molekül einzubringen und es so besser handhabbar zu machen.

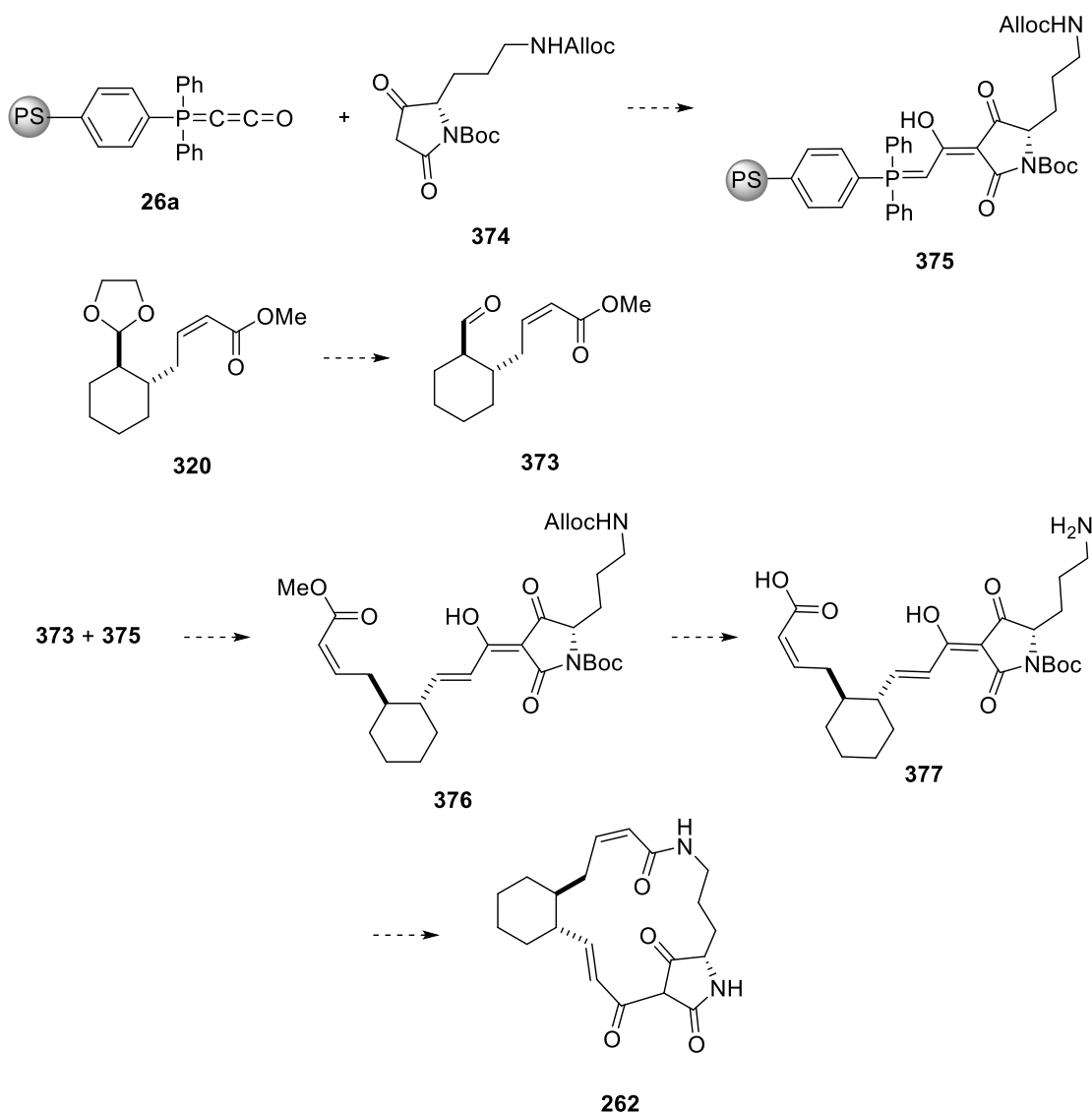


Schema 80: Möglicher Synthesepfad für das Modell 262 via Lacey-Dieckmann.

2.2 Neuerlicher Ansatz über polymergebundenes Ketenylditriphenylphosphoran

Eine weitere Möglichkeit, die bisher aufgetretenen Probleme zu umgehen, könnte durch den Einsatz von polymergebundenem Ketenylditriphenylphosphoran (**26a**)^[21] gelöst werden. Da in den ersten Versuchen die Kupplung des Modellaldehyds **266** und der Tetramsäureylide **282** und **293** zwar erfolgreich war, das Produkt sich aber nicht aufreinigen ließ, könnte hier angesetzt werden. Bei dieser Route könnte die Synthese des Modellaldehyds bis zum Ester **319** übernommen werden. Er müsste zum Aldehyd **373** entschützt werden. Die Synthese der geschützten Ornithin-Tetramsäure **374** ist in den verschiedensten Varianten ausoptimiert worden. Eine Alloc-Boc-Variante böte sich hier aufgrund der bisherigen Erkenntnisse an. Die geschützte Tetramsäure sollte dann mit dem polymergebundenen Ylid **26a** zum 3-Acylid **375** umgesetzt werden. Vorteil hierbei

wäre, dass Nebenprodukte der Reaktion vor dem weiteren Umsatz einfach von der Festphase abgespült werden könnten. Der Umsatz des 3-Acylylids **375** mit dem entschützten Aldehyd **373** und KOt-Bu sollte das Kupplungsprodukt **376** liefern, wobei die Aufreinigung sich durch das nun polymergebundene Ph₃P=O sich als deutlich einfacher gestalten sollte. Die nächsten Schritte wären die Entschützung des endständigen Amins und der Säure zu **377**, sodass im Anschluss die Makrocyclisierung stattfinden kann. Sie könnte zum Beispiel in Hochverdünnung mit HBTU durchgeführt werden. Der letzte Schritt wäre die Entschützung zum fertigen Modell **262**.

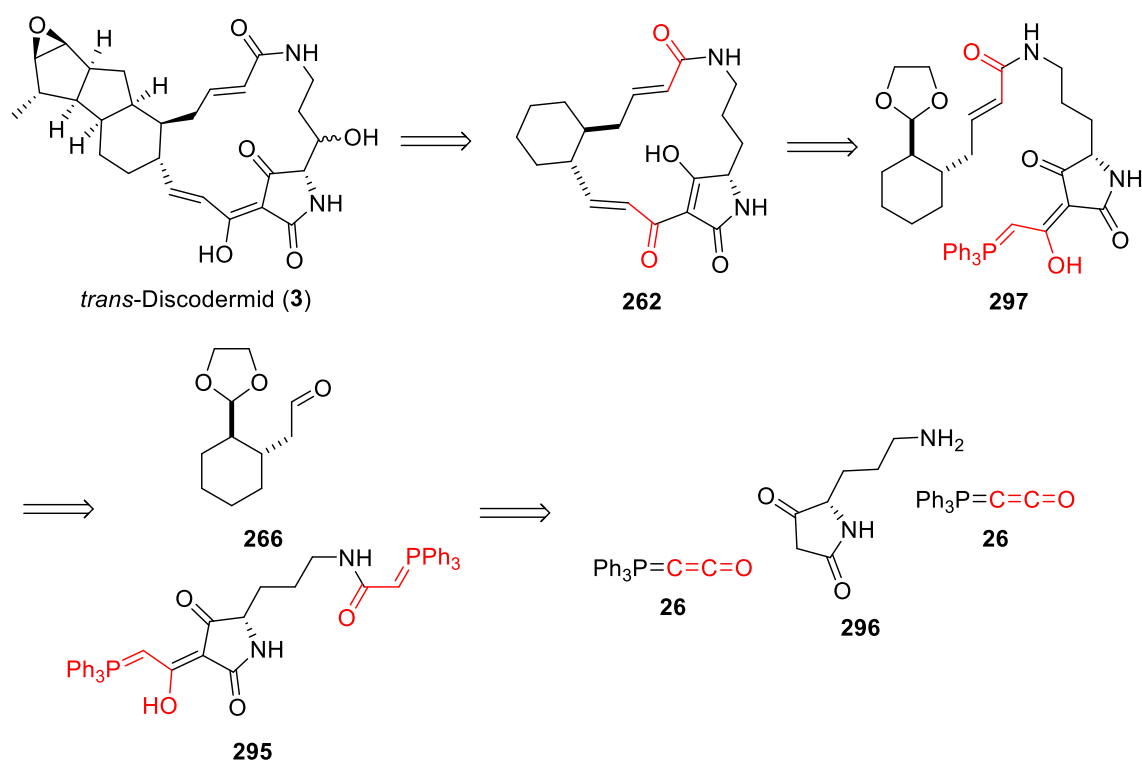


*Schema 81: Möglicher Synthesepfad des Modells **262** unter Verwendung von polymergebundenem Ketenylidetriphenylphosphoran (**26a**).*

Summary and outlook

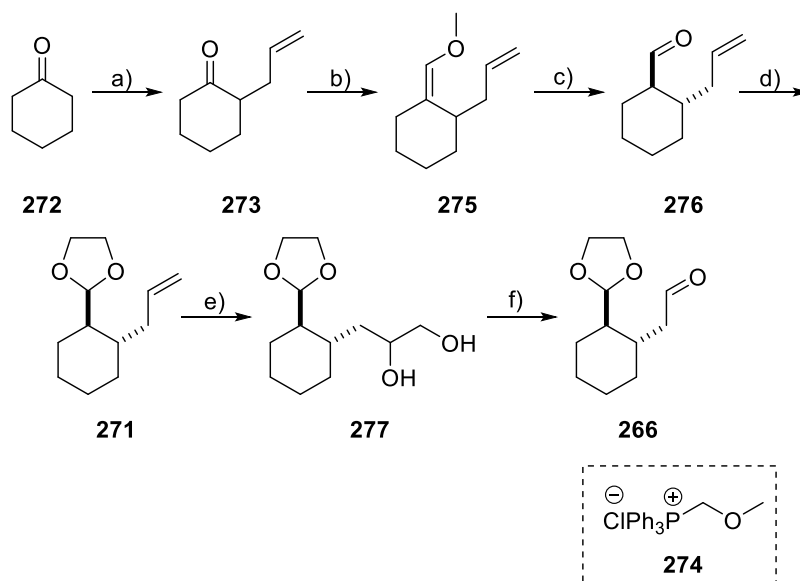
1. Summary

This thesis should contribute to a new synthetic access to the class of polycyclic tetramate macrolactams (PTM). A simplified model **262**, derived from *trans*-discodermide (**3**), was to be synthesized. The work was based upon the preceding work of Dr. Markus Winterer.^[7] The basic idea for the synthesis **262** was the ketenylidene triphenylphosphorane (**26**) mediated coupling of the model aldehyde **266** and the tetramic acid **296**.



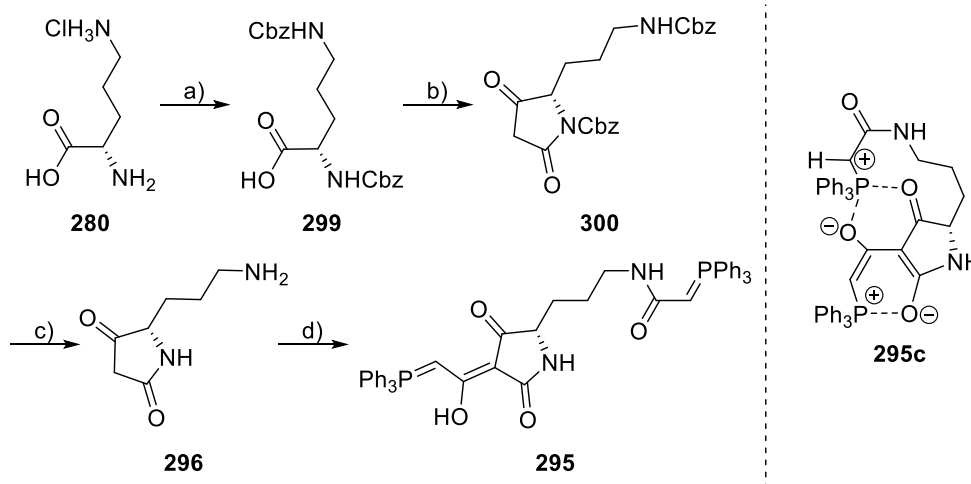
Scheme 1: Retrosynthesis of the model **262**

The synthesis for the model aldehyde **266** by Winterer^[7] was optimized and the overall yield increased from formerly 8% to 39% over seven steps.



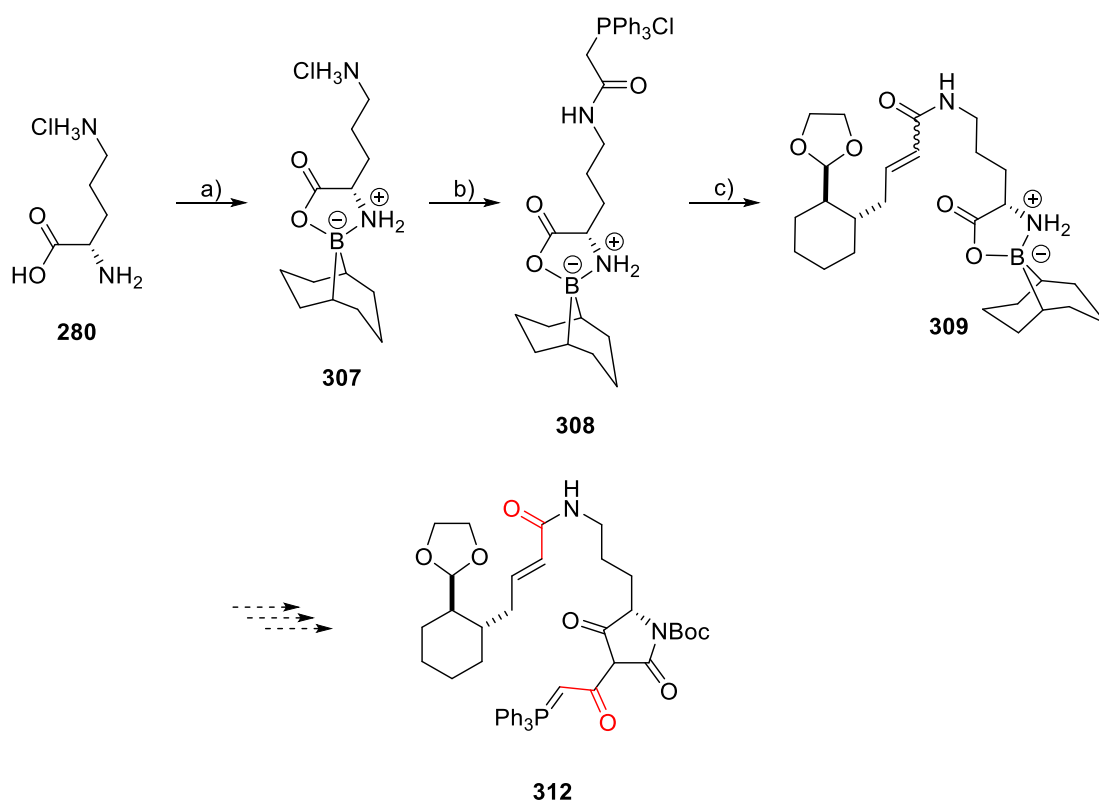
*Scheme 2: Optimized Synthesis of the model aldehyde **266**: reagents and conditions: a) allylbromide, NaNH_2 , Et_2O , 48%; b) **274**, NaHMDS , THF , $0\text{ }^\circ\text{C} \rightarrow \text{RT}$, 95%; c) 1. THF , 5% HCl , RF; 2. MeOH , 5% KOH , RF, quant. over two steps; d) ethylene glycole, PPTS, benzene, RF, 93%; e) NMO , $\text{K}_2\text{OsO}_4 \cdot \text{H}_2\text{O}$, acetone, H_2O , RT, quant. f) $\text{Pb}(\text{OAc})_4$, CH_2Cl_2 , RT, 94%.*

The synthesis of the bisylide **295** was successful but the compound turned out to be totally unreactive. The reason could be the formation of an internal salt **295c**. Attempts to activate the bisylide **295** failed.



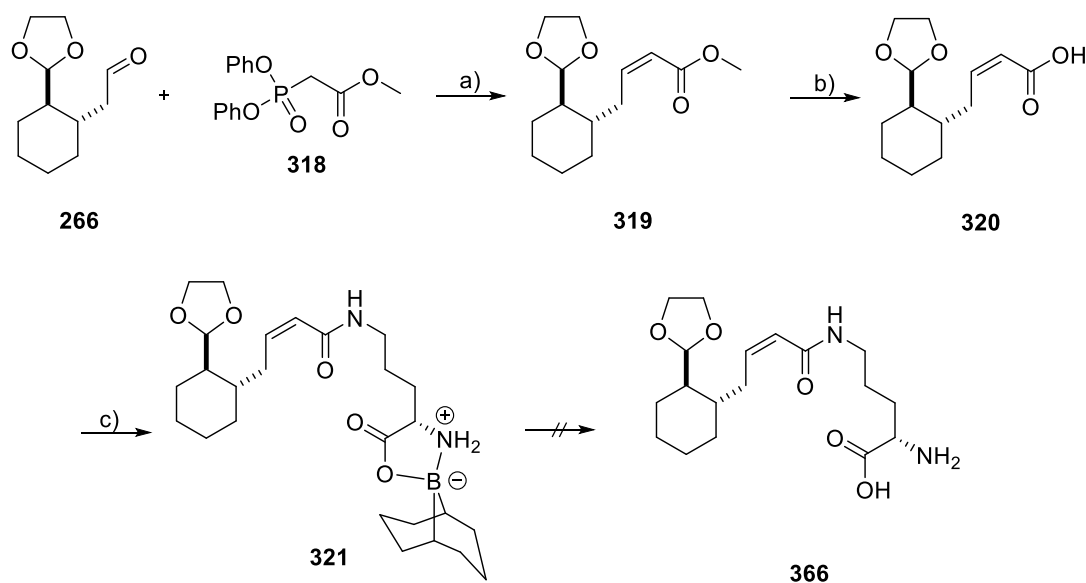
*Scheme 2: Synthesis of the bisylide **295** and salt structure **295c**: reagents and conditions: a) CbzCl , NaOH , H_2O , $0\text{ }^\circ\text{C} \rightarrow \text{RT}$, 97%; b) Meldrum's acid, $\text{EDC} \cdot \text{HCl}$, DMAP , CH_2Cl_2 , $0\text{ }^\circ\text{C} \rightarrow \text{RT}$, 23 h \rightarrow RF, 1 h, 72%; c) Pd/C 5%, H_2 , MeOH , RT, 99%; d) 2 eq **26**, 1,4-dioxane, $150\text{ }^\circ\text{C}$, quant.*

It was attempted to synthesize the model **262** via the amide ylide salt **309**. The 9-BBN-complex **307** should react with the cumulated ylide **26** to form the amide ylide salt **308** and react with the model aldehyde **266** to yield the coupling product **309**. The salt **308** could be obtained and coupled with the model aldehyde **266** successfully. The reaction resulted in bad yields as well as bad *cis:trans* ratios and the proof that the natural product is not *trans*-configured as supposed by Winterer.^[7]



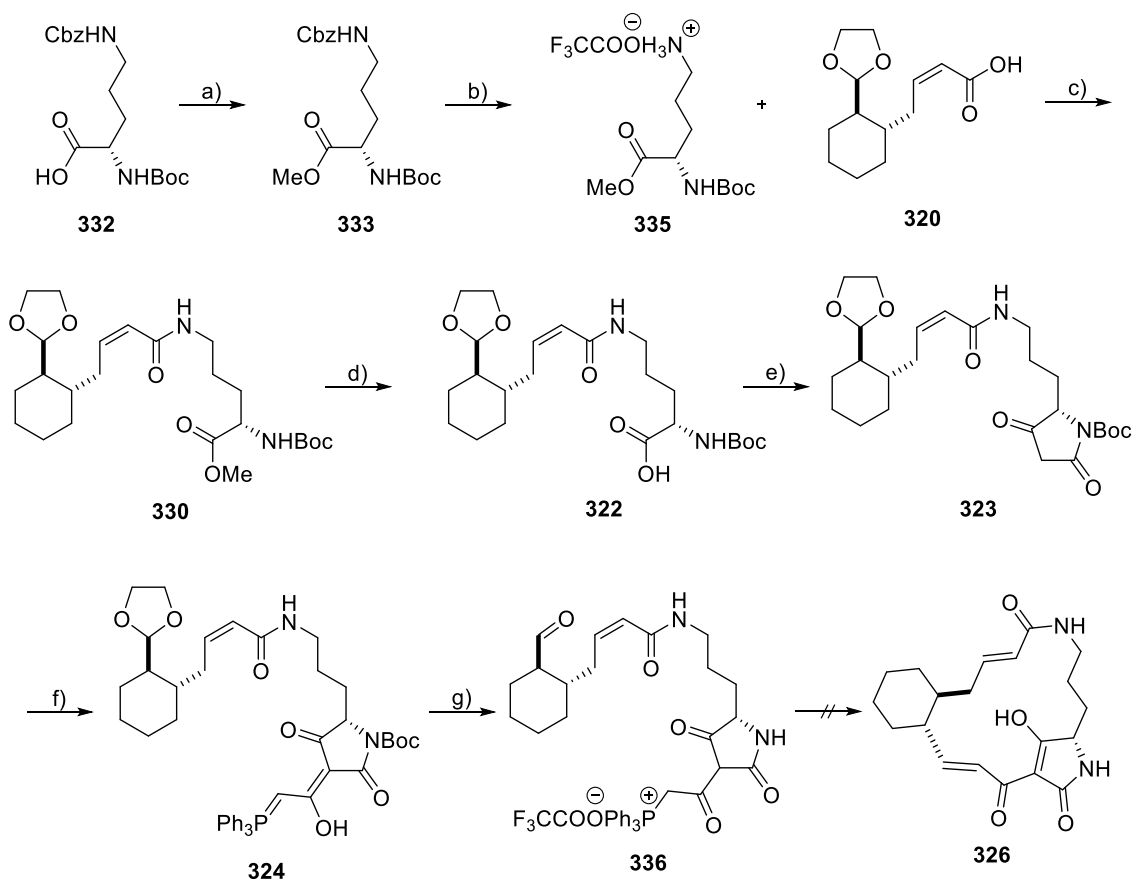
Scheme 3: Synthesis of the coupling product **309**: reagents and conditions: a) 9-BBN dimer, MeOH, RF, quant.; b) **26**, THF, RF, 64%; c) base, THF, RF, 0-35%.

Thus, the synthesis was adapted by exchanging the cumulated ylide **26** with the phosphonate **318** as well as the appropriate modification of the model aldehyde. **266** was successfully converted to the acid **320** and coupled with the complex **307** to yield the product **321**. The 9-BBN-complex turned out to be unexpectedly stable and could not be cleaved to **366**.



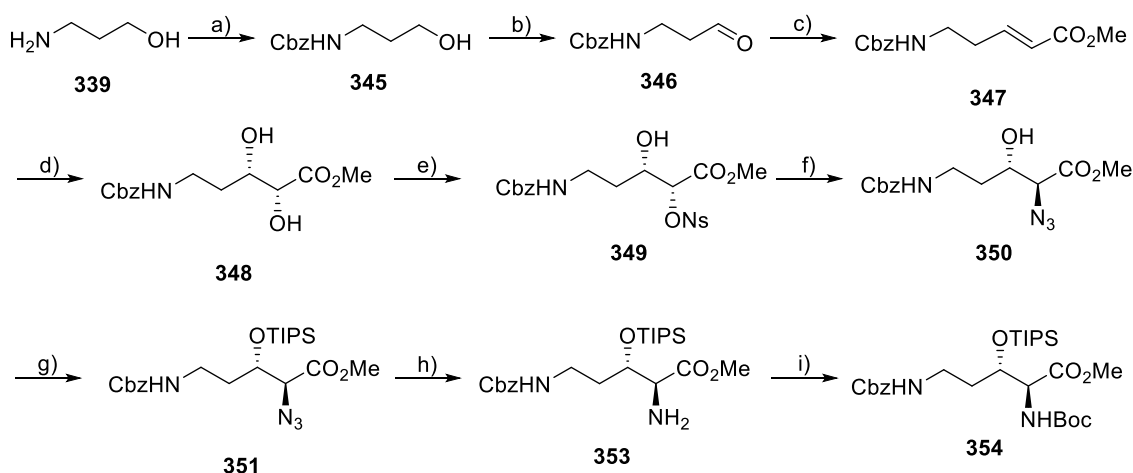
Scheme 4: Synthesis of the coupling product **321** and failed deprotection: reagents and conditions: a) NaH, THFabs., -78 °C, 92%; b) MeOH, 1 M KOH, 70 °C, 85%; c) HBTU, DIPEA, 307, DMFabs., RT, 81%.

Therefore, the coupling product **322** should be obtained from the commercially available protected ornithine **332** via the methyl ester **330**. The protected ornithine **332** was converted into the methyl ester **333** and hydrogenated in the presence of TFA to avoid ring formation. The salt **335** could be coupled with the model aldehyde **266** to **330** and the methyl ester was saponified to the acid **322**. The introduction of the tetramic acid moiety was successful (**323**), as well as the 3-acylation (**324**) with the cumulated ylide **26**. The following deprotection of the aldehyde turned out to be difficult and could only be achieved with concentrated TFA (**336**). All attempts to achieve the ring closure to the target molecule **326** failed. Decomposition occurred already with the addition of the base. Also, the coupling of the ylide **324** with the active *p*-nitro benzaldehyde did not work out. It was supposed, that it could be because of sterically reasons that the system does not find to the right conformation to react. To offer the system a different surrounding, the reaction was attempted on the solid phase, but it also did not lead to the desired product. Therefore, this route cannot be regarded as productive.



Scheme 5: Synthesis of the aldehyde **336** and failed ring closure: reagents and conditions: a) CsCO_3 , MeI, quant.; b) Pd/C 5%, H_2 , 1,2 eq TFA, EtOH, RT, quant.; c) DIPEA, HBTU, DMF, 0 °C 78%; d) 1 M KOH, MeOH, RT, 88%; e) Meldrum's acid, EDC·HCl, DMAP, CH_2Cl_2 , 0 °C \rightarrow RT, 23 h \rightarrow RF, 1 h, 76%; f) **26**, THF, RT, quant.; g) 5 x TFA, H_2O , 0 °C.

Regarding the fact that many PTM, including discodermide (**3**), contain β -hydroxy ornithine (**338**), this was also synthesized. Starting from aminopropanol (**339**) the fully protected β -hydroxy ornithine **354** could be synthesized with an overall yield of 12%.



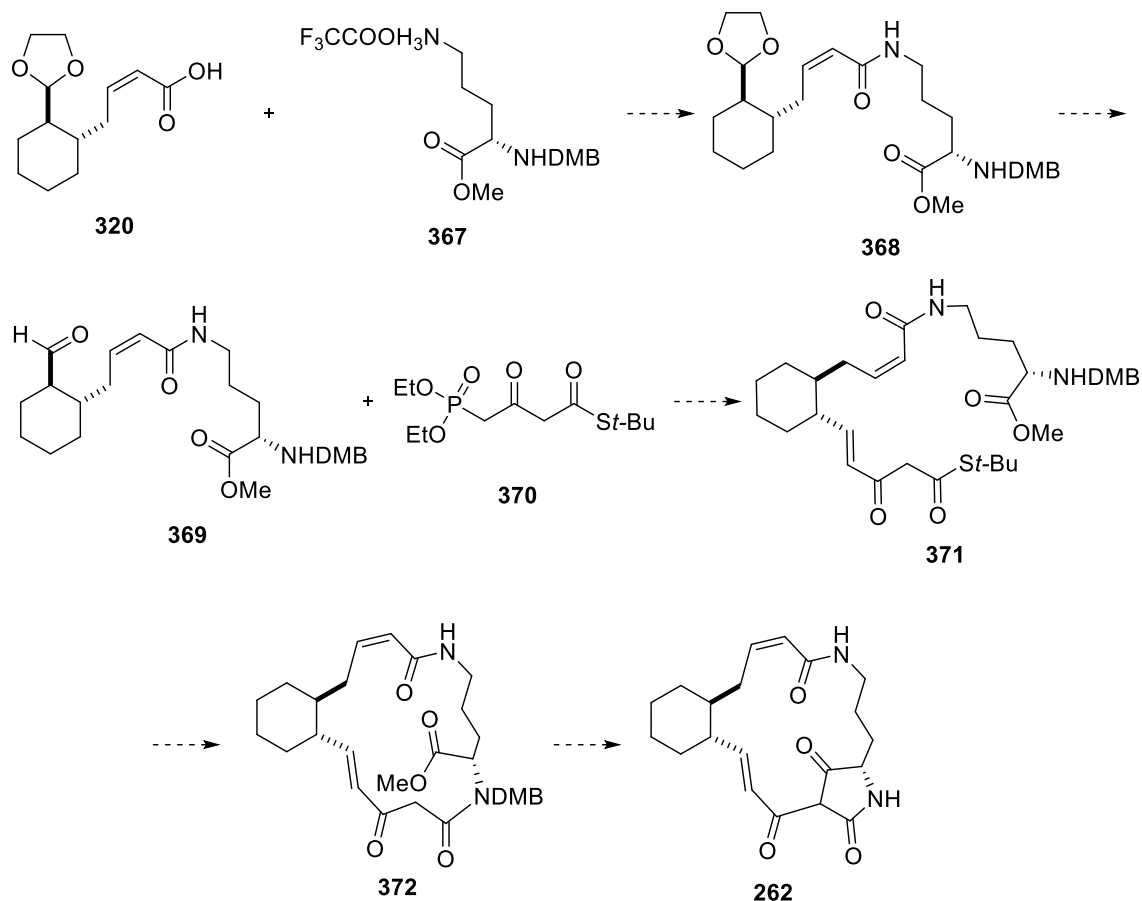
*Scheme 6: Synthesis of β -hydroxy ornithine **354**: reagents and conditions: a) CbzCl, NaHCO₃, THF:H₂O (1:1), RT, 91%; b) (COCl)₂, DMSO, NEt₃, CH₂Cl₂, -78 °C, 73%; c) **290**, CH₂Cl₂_{abs.}, 0 °C \rightarrow RT, 90%; d) AD mix α , MeSO₂NH₂, *t*-BuOH:H₂O (1,5:1), 0 °C \rightarrow RT, quant. 98% ee.; e) NsCl, NEt₃, CH₂Cl₂, 4 °C, 43%; f) NaN₃, DMF, 50 °C, 93%; g) TIPSOTf, 2,6-lutidine, CH₂Cl₂_{abs.}, 0 °C, 51%; h) 1. PPh₃, THF; 2. H₂O, quant. over two steps; i) Boc₂O, DMF, quant.*

2. Outlook

Below, two ways shall be shown to possibly solve the present problems in the future without the need of changing the route too much.

2.1 Introduction of the tetramic acid moiety via Lacey-Dieckmann

Since the ring closure with ketenylidene triphenyl phosphorane (**26**) did not work out, this should be the location to change. One possible way would be to introduce the tetramic acid moiety as final step after the macrocyclization. Therefore, only another protecting group for the amino function of the ornithine would be necessary, namely DMB (**367**). The synthesis of the model aldehyde could be retained until the acid **320**. The coupling product **368** of both building blocks, which could be obtained with HBTU, should be deprotected first (**369**) and then reacted with the phosphonate **370** in a HWE-reaction to form the thioester **371**. Subsequently the silver salt-mediated macrocyclization would follow to yield the ring **372**. The final steps would be the introduction of the tetramic acid moiety via Lacey-Dieckmann and the deprotection to give the target molecule **262**. Thus, many steps from the old route, whose yields and conditions have been already optimized, could be kept. Moreover, it could be of advantage to introduce the very polar tetramic acid moiety, which is often difficult to purify, as final step and make the handling of the molecule easier.

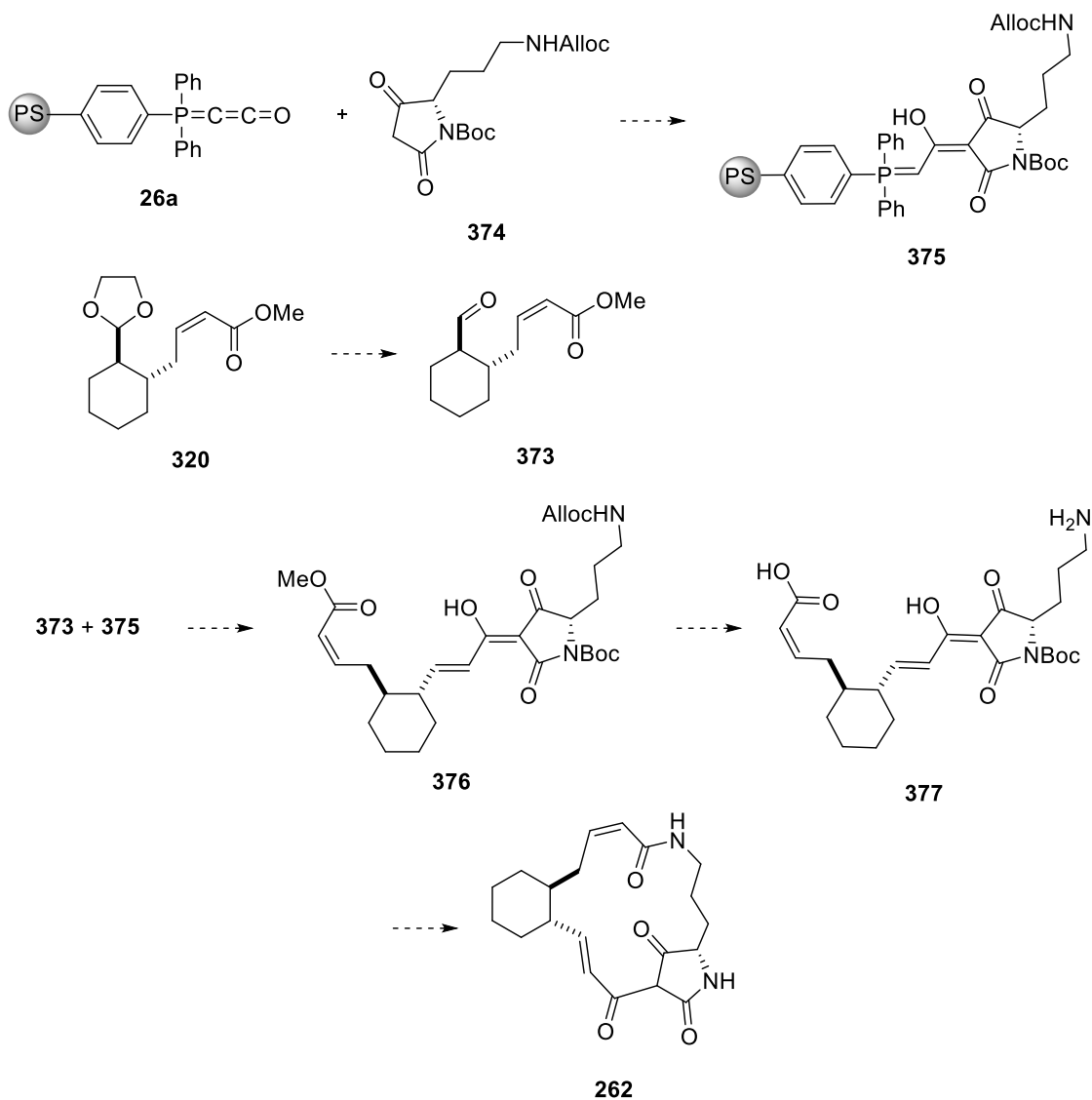


Scheme 7: Suggested route to model **262** via Lacey-Dieckmann.

2.2 New approach via polymer bound ketenylidene triphenyl phosphorane

Another option to circumvent the occurring problems could be the use of polymer bound ketenylidene triphenylphosphorane (**26a**).^[21] Because the coupling between the model aldehyde **266** and the tetramic acid ylids **282** and **293** was successful in the first attempts, but it was not possible to purify the products, this could be a location to start. The synthesis of the model aldehyde could be retained until the ester **319**. It should be deprotected to the aldehyde **373**. The synthesis of the protected ornithine tetramic acid **374** has been investigated in many ways. An Alloc-Boc-variant seems to be promising relying on the experience. The protected tetramic acid **374** should be reacted with the polymer bound ylide **26a** to form the ylide **375**. The advantage in this connection would be, that side products could simply be washed from the solid phase. The conversion of the 3-acylylide **375** with the deprotected aldehyde **373** and KO t -Bu should result in the product **376**, at which the purifying process should be enhanced because of the now

polymer bound $\text{Ph}_3\text{P}=\text{O}$. The next steps would be the deprotection of the terminal amine and the acid to **377**, so that the macrocyclization can occur. It could be accomplished with HBTU in highly diluted solution. The final step would be the deprotection to give the target molecule **262**.



*Scheme 8: Suggested route to the model **262** with the use of immobilized ketenylidene triphenylphosphorane (**26a**).*

Experimenteller Teil

1. Materialien und Methoden

Reaktionen, bei denen die Verwendung absoluter Lösungsmittel und das Arbeiten unter Luftausschluss notwendig war, wurden unter über Kaliumhydroxid und Molsieb getrocknetem Argon 4.8 durchgeführt. Die verwendeten Kolben wurden vor der Verwendung ausgeheizt.

Lösungsmittel:

Die Lösungsmittel wurden in der Reinheitsstufe p.a. verwendet oder vor der Verwendung destilliert. Für luft- bzw. feuchtigkeitsempfindliche Reaktionen wurden die Lösungsmittel absolutiert. Dabei wurden Tetrahydrofuran, Diethylether, Toluol und 1,4-Dioxan über Natrium/Benzophenon absolutiert. Dichlormethan und Triethylamin wurden über Calciumhydrid, Dimethylformamid, Dimethylsulfoxid und Methanol über Molsieb getrocknet. Alle absolutierten Lösungsmittel wurden unter Argonatmosphäre und über Molsieb gelagert.

Chemikalien:

Die kommerziell erworbenen Chemikalien wurden von den Firmen *Bachem*, *Fluorochem*, *Carbolution*, *ABCR*, *Aldrich*, *Acros*, *Alfa Aesar* und *Merck* bezogen. Sie wurden, sofern nicht anders angegeben, ohne weitere Aufreinigung verwendet.

Kieselgel:

Zur Aufreinigung der Substanzen kam MN Kieselgel 60 der Firma *Macherey-Nagel* zum Einsatz. Hierbei wurde Kieselgel mit einer Korngröße von 63 – 20 µm verwendet.

Dünnschichtchromatographie:

Dünnschichtchromatographische Untersuchungen wurden auf DC-Aluminiumplatten 60 F₂₅₄ der Firma *Merck* vorgenommen. Die Detektion erfolgte mittels UV-Licht ($\lambda = 254$ nm bzw. 360 nm) und Anfärben mit KMnO₄-Lösung (Zusammensetzung: KMnO₄ (1 g); Na₂CO₃ (2 g); H₂O (100 ml)), Vanillin-Lösung (Zusammensetzung: Vanillin (15 g); konz. H₂SO₄ (2,5 ml); Ethanol (250 ml)) oder *p*-Anisaldehyd-Lösung

(Zusammensetzung: *p*-Anisaldehyd (3,7 ml); AcOH (1,5 ml); konz. H₂SO₄ (5 ml); Ethanol (135 ml)).

NMR-Spektroskopie:

NMR-Spektren wurden mit einem *Bruker DRX 300* - Spektrometer (300 MHz ¹H-NMR, 75,5 MHz ¹³C-NMR) oder *Bruker DRX 500* - Spektrometer (500 MHz ¹H-NMR, 126 MHz ¹³C-NMR, 202 MHz ³¹P-NMR) aufgenommen.

Als Lösungsmittel dienten entweder deuteriertes Chloroform oder deuteriertes Methanol. Die chemische Verschiebung δ [ppm] ist in Relation zum entsprechenden Lösungsmittelsignal angegeben. Die Referenzsignale liegen für MeOD bei 3.34 ppm und für CDCl₃ bei 7.26 ppm.^[87] Die Kopplungskonstanten J sind in [Hz] angegeben. Eine genaue Zuordnung und Auswertung der Signale erfolgte durch zusätzliche Standard 2D Experimente (HSQC, HMBC, COSY) und mit Hilfe der Software ACD/NMR Processor Academic Edition 12.0.

IR-Spektroskopie:

IR-Spektren wurden mit einem *Spectrum One* FT-IR-Spektrometer der Firma *Perkin Elmer* aufgenommen. Die Absorptionen sind in Wellenzahlen [cm⁻¹] angegeben.

Massenspektrometrie:

Massenspektren wurden an einem *Finnigan MAT 8500* mit Datensystem *MAT SS 300* mit einer Ionisierungsenergie von 70 eV gemessen. Die Proben wurden entweder via Direkteinlass oder über eine vorgeschaltete *Hewlett-Packard 5890 Series II* GC-Einheit eingebracht. Die relativen Intensitäten der Signale sind bezogen auf den Basispeak (100%) in % angegeben.

Hochauflösende Massen wurden mit Hilfe eines UPLC/Orbitrap MS Systems von *Thermo Fisher Scientific* im ESI Modus aufgenommen.

Gaschromatographie:

Für die Gaschromatographie wurde ein *Carlo Erba HRGC 5160* mit DB-5 Silicasäule (l = 30 m und Ø = 0.32 mm; *J&W Scientific*) verwendet. Es wurde in Stufen von 80 °C

→ 150 °C → 220 °C → 280°C mit einer Heizrate von 5 °C/Min gemessen. Die Haltezeiten der Temperaturen betrug eine Minute für die ersten Stufen und 15 Minuten für die letzte Stufe.

Schmelzpunktanalyse:

Schmelzpunkte wurden mit einem *Büchi Melting Point M-565* gemessen.

HPLC-Analysen:

Analytische HPLC Messungen wurden auf einen *Beckmann System Gold Module 126* mit *Diode Array Detector Module 168* durchgeführt.

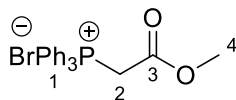
Drehwerte:

Die Drehwerte wurden mit einem *Perkin Elmer Polarimeter 343* ($\lambda = 589 \text{ nm}$) bestimmt.

2. Synthesevorschriften

2.1 Synthese von Ketenylidentriphenylphosphoran (26)

a) (2-Methoxy-2-oxoethyl)triphenylphosphoniumbromid (289)



289

$C_{21}H_{20}BrO_2P$

M: 415,27 g/mol

160 g Triphenylphosphin (0,6 mol, 1 eq) werden in 800 ml Toluol gelöst und 60 ml Methylbromacetat (**288**) (0,6 mol, 1 eq) zutropft. Das Gemisch wird 24 Stunden bei Raumtemperatur gerührt.

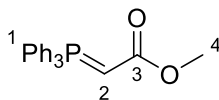
Das ausgefallene Salz wird abfiltriert, mit Diethylether gewaschen und im Vakuum getrocknet.

Ausbeute: 230 g weißer Feststoff (0,56 mol, 93%).

Schmelzpunkt: 161 °C.

Die Analytik entspricht der Literatur.^[57a]

b) Methyl-2-(triphenylphosphanyliden)acetat (290)



290

$C_{21}H_{19}O_2P$

M: 334,35 g/mol

230 g **57** (0,56 mol, 1 eq) werden in 2,6 l Wasser gelöst und im Eisbad auf 0 °C gekühlt. Anschließend werden über 30 Minuten 250 ml 2 M NaOH-Lösung zugetropft, bis sich ein pH-Wert von 7 eingestellt hat. Das Gemisch wird drei Stunden bei 0 °C gerührt. Der weiße Niederschlag wird abfiltriert und mit 300 ml Wasser gewaschen. Man nimmt den Rückstand in einem Liter Dichlormethan auf und trennt die organische Phase im Scheidetrichter ab. Sie wird über Na₂SO₄ getrocknet und das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer entfernt.

Ausbeute: 181 g weißer Feststoff (0,54 mol, 96%).

Schmelzpunkt: 162 °C.

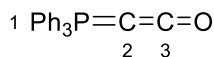
¹H-NMR (300 MHz, CHLOROFORM-d) δ (ppm) = 7.71 - 7.42 (m, 15H, H-1); 3.58 (s, 3H, H-4), 2.59 (s. br, 1H, H-2).

¹³C-NMR (75,5 MHz, CHLOROFORM-d) δ (ppm) = 171.9 (C_q, C-3); 132.9/131.9/128.8 (CH, C-Ph₃); 128.7 (C_q, C-Ph₃); 49.9 (CH₃, C-4); 29.6 (CH, C-2).

³¹P-NMR (121,5 MHz, CHLOROFORM-d) δ (ppm) = 18.1/16.5 (Rotamere).

Die Analytik entspricht der Literatur.^[57a]

c) Ketenyldentriphenylphosphoran (**26**)



26

C₂₀H₁₅OP

M: 302,31 g/mol

19,5 g NaNH₂ (0,5 mol, 1 eq) werden in 1,3 l absolutiertem Toluol suspendiert. Es werden 100 ml HMDS (0,5 mol, 1 eq) zugegeben und drei Stunden bei 70 °C gerührt, wobei entstehendes Ammoniak über einen Blasenähler abgeleitet wird. Nach Ende der

Gasentwicklung wird die Lösung auf 40 °C abgekühlt und 181 g **290** (0,54 mol, 1,08 eq) zugegeben. Das Reaktionsgemisch wird 24 Stunden bei 70 °C gerührt.

Anschließend wird die Lösung heiß über eine beheizte Fritte über Celite und Alox B Akt. III unter Argonatmosphäre filtriert. Das Filtrat wird am Rotationsverdampfer eingedunstet. Das Produkt wird im Kühlschrank über Nacht auskristallisiert.

Der hellgelbe Feststoff wird über eine Fritte abfiltriert und mit absolutiertem Diethylether bis zur Neutralität gewaschen. Der Feststoff wird im Vakuum getrocknet.

Ausbeute: 63,9 g fahlgelber Feststoff (0,21 mol, 39%).

Schmelzpunkt: 162 °C.

¹H-NMR (300 MHz, CHLOROFORM-d) δ (ppm) = 7.32 - 7.77 (m, 15 H, H-1).

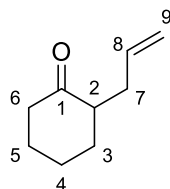
¹³C-NMR (75,5 MHz, CHLOROFORM-d) δ (ppm) = 145.6 (C_q, C-3); 132.4/132.1 (CH, CH-Ph₃); 130.3 (C_q, C_q-Ph₃); 128.9 (CH, CH-Ph₃); -10.4 (C_q, C-2).

³¹P-NMR (121,5 MHz, CHLOROFORM-d) δ (ppm) = 5.1.

Die Analytik entspricht der Literatur.^[57b, 57c]

2.2 Synthese und Modifikation des Modellaldehyds

2.2.1 2-Allylcyclohexan-1-on (273)



273
C₉H₁₄O
M: 138,21 g/mol

100 g Cyclohexanon (**272**) (1,02 mol, 1 eq) werden in 600 ml absolutiertem Diethylether vorgelegt und mit 41,78 g NaNH₂ (95%; 1,02 mol, 1 eq) versetzt. Das Gemisch wird drei Stunden unter Rückfluss erhitzt.

123,40 g Allylbromid (1,02 mol, 1 eq) werden in 400 ml absolutiertem Diethylether gelöst und bei Raumtemperatur innerhalb von zwei Stunden zugetropft.

Das Gemisch wird 20 Stunden bei Raumtemperatur gerührt, anschließend so viel H₂O zugegeben, bis das ausgefallene Natriumbromid sich komplett gelöst hat. Die Phasen werden getrennt und die organische Phase mit Diethylether (5 x 50 ml) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden mit 120 ml gesättigter NaCl-Lösung gewaschen, über Na₂SO₄ getrocknet und das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer entfernt. Die Aufreinigung erfolgt destillativ.

Ausbeute: 65,62 g klares Öl (0,48 mol, 48%).

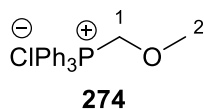
Siedepunkt: 75 °C bei 11 mBar.

¹H-NMR (300 MHz, CHLOROFORM-d) δ (ppm) = 5.79 - 5.63 (m, 1H, H-8); 5.00 - 4.88 (m, 2H, H-9); 2.75 - 1.18 (m, 11H, H-2 - H-7).

¹³C-NMR (75,5 MHz, CHLOROFORM-d) δ (ppm) = 211.1 (C_q, C-1); 136.3 (CH, C-8); 115.9 (CH₂, C-9); 50.1 (CH, C-2); 41.9 (CH₂, C-6); 33.6 (CH₂, C-4); 33.2 (CH₂, C-5); 27.8 (CH₂, C-3); 24.8 (CH₂, C-7).

MS (EI, 70 eV); m/z (%) = 138 (52) [M⁺], 123 (25), 119 (65), 94 (96), 75 (80), 67 (100), 54 (50).

Die Analytik entspricht der Literatur.^[55]

2.2.2 (Methoxymethyl)triphenylphosphoniumchlorid (274)

$C_{20}H_{20}ClOP$
M: 342,80 g/mol

80 ml Dimethoxymethan (0,90 mol, 2,6 eq) werden mit 1,05 ml absolutiertem Methanol versetzt und 89 g Triphenylphosphin (0,34 mol, 1 eq) zugegeben. Es werden 30 ml Acetylchlorid (0,84 mol, 2,5 eq) zugetropft und das Gemisch drei Stunden unter Rückfluss erhitzt.

Es wird auf 0 °C abgekühlt, 60 ml Aceton zugegeben und eine Stunde bei 0 °C stehen gelassen.

Der ausgefallene, weiße Feststoff wird abfiltriert, mit Hexan und Diethylether gewaschen und im Vakuum getrocknet.

Ausbeute: 110,17 g weißer Feststoff (0,32 mol, 94%).

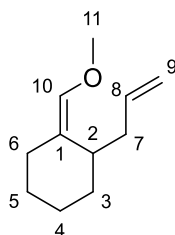
Schmelzpunkt: 196 °C.

1H -NMR (300 MHz, CHLOROFORM-d) δ (ppm) = 7.80 - 7.56 (m, 15H, H-Ph₃); 5.87 (d, J = 3.9 Hz, 2H, H-1); 3.36 (d, J = 0.8 Hz, 3H, H-2).

^{13}C -NMR (75,5 MHz, CHLOROFORM-d) δ (ppm) = 135.5/133.9/133.6/130.1/130.0 (CH, CH-Ph); 116.3/115.8 (C_q, C_q-Ph); 65.7/65.1 (CH₂, C-1); 62.0/61.9 (CH₃, C-2).

^{31}P -NMR (121,5 MHz, CHLOROFORM-d) δ (ppm) = 17.0.

Die Analytik entspricht der Literatur.^[88]

2.2.3 1-Allyl-2-(methoxymethylen)cyclohexan (275)**275** $C_{11}H_{18}O$

M: 166,26 g/mol

385 g Natriumamid (95%, 94,06 mmol, 1,3 eq) werden in 200 ml absolutiertem THF vorgelegt und mit 19,8 ml HMDS (98,5%, 94,06 mmol, 1,3 eq) versetzt. Das Gemisch wird drei Stunden unter Rückfluss erhitzt, bis kein Ammoniak mehr gebildet wird.

Es wird auf 0 °C abgekühlt und 27,28 g **274** (79,59 mmol, 1,1 eq) zugegeben. Die Lösung wird eine Stunde bei 0 °C gerührt und färbt sich dabei tiefrot. 10 g **273** (72,35 mmol, 1 eq) werden zugetropft und das Eisbad nach 30 Minuten entfernt. Das Gemisch wird 20 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Die rote Farbe verblasst zu gelb.

Es werden 200 ml gesättigte NH_4Cl -Lösung zugegeben und die Phasen getrennt. Die wässrige Phase wird mit Et_2O (2 x 200 ml) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden mit 200 ml gesättigter $NaCl$ -Lösung gewaschen und über Na_2SO_4 getrocknet. Das Lösungsmittel wird am Rotationsverdampfer eingeeengt, der Rückstand mit Hexan versetzt, der Großteil des Triphenylphosphinoxids im Kühlschrank auskristallisiert und abfiltriert. Das Lösungsmittel wird am Rotationsverdampfer entfernt.

Die Aufreinigung erfolgt via Säulenchromatographie (l = 15 cm, d = 7 cm, Laufmittel: Hexan/ Et_2O 40:1).

Ausbeute: 11,39 g klares Öl (68,53 mmol, 95%).

1H -NMR (300 MHz, $CHCl_3$ -d) δ (ppm) = 5.79 - 5.69 (m, 2H, H-8, H-10); 5.02 - 4.92 (m, 2H, H-9); 3.53 (s, 1H, H-11-E); 3.49 (s, 1H, H-11-Z); 2.31 - 1.15 (m, 11H, H-2 - H-7).

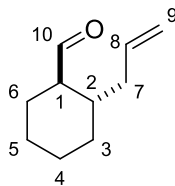
^{13}C -NMR (75,5 MHz, CHLOROFORM- d) δ (ppm) = 139.1 (CH, C-10); 137.9 (CH, C-8); 120.7 (C_q , C-1); 115.2 (CH_2 , C-9); 59.3 (CH_3 , C-11); 39.11 (CH, C-2); 36.6 (CH_2 , C-7); 33.0 (CH_2 , C-3); 27.2/23.8/23.5 (CH_2 , C-4 - C-6).

IR $\tilde{\nu}$ (cm^{-1}) = 3077, 2925, 2853, 1681, 1640, 1448, 1377, 1234, 1212, 1199, 1126, 1105, 993, 908, 836, 663, 581.

MS (EI, 70 eV); m/z (%) = 166 (3) [M^+], 126 (10), 125 (100), 95 (10), 93 (40), 77 (12), 67 (9), 53 (4).

Die Analytik entspricht der Literatur.^[54]

2.2.4 *trans*-2-Allylcyclohexan-1-carbaldehyd (**276**)



276

$\text{C}_{10}\text{H}_{16}\text{O}$

M: 152,24 g/mol

1. 8,05 g (48,42 mmol) **275** werden in 800 ml THF:5% HCl (4:1) gelöst und für 30 Minuten unter Rückfluss erhitzt. Das Gemisch wird im Eisbad auf Raumtemperatur abgekühlt und mit gesättigter NaHCO_3 -Lösung neutralisiert. Es werden 380 ml Et_2O zugegeben und die Phasen getrennt. Die wässrige Phase wird mit Et_2O (2 x 380 ml) extrahiert und die vereinigten organischen Phasen mit 380 ml gesättigter NaCl-Lösung gewaschen. Es wird über Na_2SO_4 getrocknet und das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer entfernt.
2. Der ölige Rückstand wird in 190 ml MeOH gelöst und mit 190 ml 5% KOH-Lösung versetzt. Eine Trübung tritt auf. Das Gemisch wird drei Stunden unter Rückfluss erhitzt und im Anschluss mit 200 ml Et_2O versetzt. Die Phasen werden getrennt und die wässrige Phase mit Et_2O (2 x 200 ml) extrahiert. Die vereinigten

organischen Phasen werden mit 200 ml gesättigter NH_4Cl -Lösung und 200 ml gesättigter NaCl Lösung gewaschen und über Na_2SO_4 getrocknet. Das Lösungsmittel wird am Rotationsverdampfer entfernt.

Die Aufreinigung erfolgt via Säulenchromatographie ($d = 7 \text{ cm}$; $l = 15 \text{ cm}$, Laufmittel: Hexan/ Et_2O 40:1). Das Produkt wird nach der Aufreinigung eingeeengt und umgehend weiter umgesetzt.

Ausbeute: 7,30 g klares Öl (47,97 mmol, 99% über zwei Stufen).

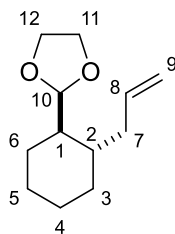
^1H -NMR (300 MHz, CHCl_3 - d) δ (ppm) = 9.73 (s, 1H, H-10-*cis*); 9.52 (d, 1H, $J = 3.5 \text{ Hz}$, H-10-*trans*); 5.77 - 5.61 (m, 1H, H-8); 5.01 - 4.90 (m, 2H, H-9); 2.19 – 0,82 (m, 12H, H-1 – H-7).

^{13}C -NMR (75,5 MHz, CHCl_3 - d) δ (ppm) = 205.1 (CH, C-10); 135.9 (CH, C-8); 116.8 (CH_2 , C-9); 54.9 (CH, C-1); 38.9 (CH_2 , C-7); 36.3 (CH, C-2); 30.3 (CH_2 , C-6); 25.9/25.1/24.7 (CH_2 , C-3 - C-5).

IR $\tilde{\nu}$ (cm^{-1}) = 3077, 2927, 2855, 2703, 1721, 1640, 1448, 996, 912, 697, 648.

Die Analytik entspricht der Literatur.^[54]

2.2.5 *trans*-2-(2-Allylcyclohexyl)-1,3-dioxolan (271)



25

$\text{C}_{12}\text{H}_{20}\text{O}_2$
M: 196,29 g/mol

0,264 g **276** (1,73 mmol; 1 eq) werden in 15 ml Benzol und 5,5 ml Ethylenglykol vorgelegt und mit 0,043 g PPTS (0,173 mmol; 0,1 eq) versetzt. Das Gemisch wird am Wasserabscheider für 18 Stunden unter Rückfluss erhitzt.

Es werden 5 ml gesättigte NaHCO_3 -Lösung und 10 ml H_2O zugegeben. Die wässrige Phase wird mit Benzol (2 x 10 ml) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden mit H_2O (4 x 10 ml) und gesättigter NaCl -Lösung (10 ml) gewaschen und über Na_2SO_4 getrocknet. Das Lösungsmittel wird am Rotationsverdampfer abgezogen.

Die Aufreinigung erfolgt via Säulenchromatographie ($d = 3$ cm; $l = 15$ cm, Laufmittel: Hexan/ Et_2O 40:1 \rightarrow 30:1).

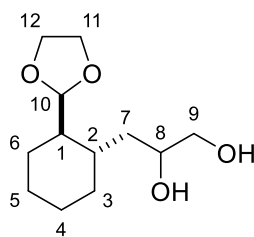
Ausbeute: 0,316 g klares Öl (1,61 mmol, 93%).

^1H -NMR (300 MHz, CHLOROFORM-d) δ (ppm) = 5.75 - 5.65 (m, 1H, H-8); 4.97 - 4.86 (m, 3H, H-9, H-10); 3.86 - 3.70 (m, 4H, H-11, H-12); 2.35 - 0.83 (m, 12H, H-1 - H-7).

^{13}C -NMR (75,5 MHz, CHLOROFORM-d) δ (ppm) = 137.0 (CH, C-8); 115.8 (CH_2 , C-9); 104.8 (CH, C-10); 64.9/64.8 (CH_2 , C-11, C-12); 44.0 (CH, C-1); 37.8 (CH_2 , C-7); 37.7 (CH, C-2); 31.6/25.7/25.4/24.5 (CH_2 , C-3 - C-6).

IR $\tilde{\nu}$ (cm^{-1}) = 3073, 2922, 2854, 2883, 1742, 1639, 1450, 1402, 1225, 1161, 1142, 1119, 1037, 987, 954, 908, 878, 828, 649.

Die Analytik entspricht der Literatur.^[54]

2.2.6 *trans*-3-(2-(1,3-Dioxolan-2-yl)cyclohexyl)propan-1,2-diol (277)**277**C₁₂H₂₂O₄

M: 230,30 g/mol

0,688 g **271** (3,505 mmol, 1 eq) werden in 6 ml Aceton vorgelegt und bei 0 °C mit 0,026 g K₂OsO₄·2 H₂O (0,07 mmol, 0,02 eq), gelöst in 6 ml H₂O, versetzt. Zur Lösung werden 1,2 ml 50% NMO in H₂O gegeben und der Ansatz für 16 Stunden bei Raumtemperatur gerührt.

Das Aceton wird am Rotationsverdampfer entfernt, der Rückstand mit 3 ml EtOAc überschichtet und mit Na₂SO₃, gelöst in 10 ml H₂O, versetzt. Nach zwei Stunden rühren bei Raumtemperatur werden die Phasen getrennt und die wässrige Phase mit EtOAc (3 x 100 ml) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden mit gesättigter NaCl-Lösung (2 x 100 ml) gewaschen und über Na₂SO₄ getrocknet. Das Lösungsmittel wird am Rotationsverdampfer entfernt.

Die Aufreinigung erfolgt via Säulenchromatographie (l = 15 cm, d = 3 cm, Laufmittel: Hexan/Aceton = 2:1 → 1:1).

Ausbeute: 0,771 g klares Öl (3,35 mmol, 96%).

¹H-NMR (500 MHz, CHLOROFORM-d) δ (ppm) = 4.94 (d, 1H, J = 3.5 Hz, H-10-*trans*-Isomer-a); 4.85 (d, 1H, J = 3.9 Hz, H-10-*trans*-Isomer-b); 4.03 - 3.77 (m, 5H, H-8, H-11, H-12); 3.69 - 3.52 (m, 2H, H-9-*trans*-Isomer-a); 3.49 - 3.37 (m, 2H, H-9-*trans*-Isomer-b); 2.00 - 0.86 (m, 12H, H-1 - H-7).

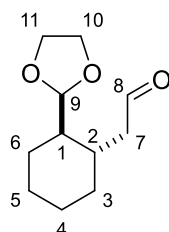
^{13}C -NMR (75,5 MHz, CHLOROFORM- d) δ (ppm) = 106.0/105.2 (CH, C-10); 70.1/70.0 (CH, C-8); 67.5/67.1 (CH₂, C-9); 65.0/64.9/64.7/64.5 (CH₂, C-11, C-12); 45.1/44.4 (CH, C-1); 36.9/36.7 (CH₂, C-7); 35.6/34.7 (CH, C-2); 32.7/32.4 (CH₂, C-3); 26.1/25.8/25.7/25.3/25.5 (CH₂, C-4 - C-6).

IR $\tilde{\nu}$ (cm⁻¹) = 3404, 2928, 2855, 1738, 1448, 1401, 1374, 1241, 1158, 1124, 1035, 947, 879, 569.

MS (EI, 70 eV); m/z (%) = 230 (1) [M^+], 216 (3), 199 (22), 197 (24), 185 (6), 167 (3), 155 (27), 153 (23), 137 (15), 125 (3), 119 (4), 109 (10), 99 (15), 73 (100), 67 (15), 55 (10), 45 (21), 39 (3).

Die Analytik entspricht der Literatur.^[7]

2.2.7 *trans*-2-(2-(1,3-Dioxolan-2-yl)cyclohexyl)acetaldehyd (266)



266

$\text{C}_{11}\text{H}_{18}\text{O}_3$
M: 198,26 g/mol

2,03 g **277** (8,80 mmol, 1 eq) werden in 160 ml absolutiertem CH₂Cl₂ vorgelegt und mit 5,07 g Pb(OAc)₄ (11,44 mmol, 1,3 eq) versetzt. Nach einer Reaktionszeit von zwei Stunden bei Raumtemperatur wird das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer abgezogen.

Die Aufreinigung erfolgt via Säulenchromatographie (l = 15 cm, d = 4 cm, Laufmittel: Hexan/EtOAc 5:1 → 4:1 → 3:1).

Ausbeute: 1,62 g klares Öl (8,27 mmol, 94%).

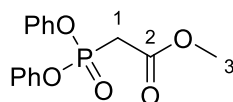
$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CHLOROFORM- d) δ (ppm) = 9.63 (s, 1H, H-8); 4.61 (d, 1H, J = 4.3 Hz, H-9); 3.86 - 3.65 (m, 4H, H-10, H-11); 2.68 (dd, 1H, J = 16.7 Hz, 5.0 Hz, H-7a); 2.15 (ddd, 1H, J = 16.7 Hz, 6.9 Hz, 2.0 Hz, H-7b); 2.03 - 1.05 (m, 10H, H-1, H-3 - H-6).

$^{13}\text{C-NMR}$ (75,5 MHz, CHLOROFORM- d) δ (ppm) = 203.1 (CH, C-8); 105.8 (CH, C-9); 64.8/64.3 (CH_2 , C-10, C-11); 48.9 (CH_2 , C-7); 45.0 (CH, C-1); 33.5 (CH_2 , C-3); 33.4 (CH, C-2); 26.5/ 25.8/ 25.3 (CH_2 , C-3 - C-5).

IR $\tilde{\nu}$ (cm^{-1}) = 2928, 2859, 1720, 1449, 1408, 1288, 1228, 1125, 1034, 948, 926, 874, 607.

Die Analytik entspricht der Literatur.^[7]

2.2.8 Methyl-2-(diphenoxyposphoryl)acetat (318)



318

$\text{C}_{15}\text{H}_{15}\text{O}_5\text{P}$

M: 306,25 g/mol

17,23 ml Diphenylphosphit (90 mmol, 1 eq) werden in 90 ml CH_2Cl_2 vorgelegt und auf 0 °C gekühlt. Es werden 8,52 ml Methylbromacetat (90 mmol, 1 eq) und 17,5 ml NEt_3 (126 mmol, 1,4 eq) zugegeben.

Das Gemisch wird 15 Minuten bei 0 °C und eine Stunde bei Raumtemperatur gerührt.

Es werden 50 ml H_2O zugegeben und die Phasen getrennt. Die wässrige Phase wird mit EtOAc/Hexan (3:1, 3 x 90 ml) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden mit 180 ml H_2O , sowie 180 ml gesättigter NaCl-Lösung gewaschen und über Na_2SO_4 getrocknet.

Die Aufreinigung erfolgt via Säulenchromatographie (l = 15 cm, d = 7 cm, Laufmittel: Hexan/EtOAc 2:1 \rightarrow 1:1).

Ausbeute: 11,91 g klares Öl (38,9 mmol, 43%).

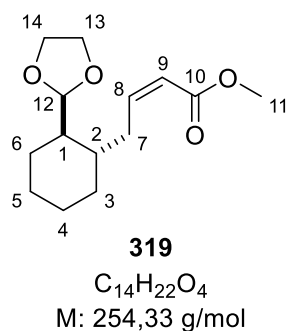
$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CHLOROFORM- d) δ (ppm) = 7.36 - 7.29 (m, 4H, H-Ph); 7.22 - 7.15 (m, 6H, H-Ph); 3.76 (s, 3H, H-3); 3.80 (ddd, 2H, J = 1.3 Hz, 7.9 Hz, 23.5 Hz, H-1).

$^{13}\text{C-NMR}$ (75,5 MHz, CHLOROFORM- d) δ (ppm) = 165.2 (C_q , C-2); 150.0 (C_q , C_q -Ph); 129.8/125.5/120.6 (CH, CH-Ph); 52.8 (CH_3 , C-3), 33.8 (d, CH_2 , J = 137.9 Hz, C-1).

$^{31}\text{P-NMR}$ (121.5 MHz, CHLOROFORM- d) δ (ppm) = 17.25 (t, J = 22.4 Hz).

Die Analytik entspricht der Literatur.^[69d]

2.2.9 *trans*-Methyl-(*Z*)-4-(2-(1,3-dioxolan-2-yl)cyclohexyl)but-2-enoat (**319**)



0,183 g **318** (0,6 mmol, 1 eq) werden in 10 ml absolutiertem THF vorgelegt und auf $-78\text{ }^\circ\text{C}$ gekühlt. Es werden 0,033 g NaH (60% in Paraffin, 0,84 mmol, 1,4 eq) zugegeben und für 25 Minuten gerührt.

0,129 g **266** (0,66 mmol, 1,1 eq) werden in 5 ml absolutiertem THF gelöst und zur Reaktionslösung getropft. Nach zwei Stunden wird das Kältebad entfernt.

Nach weiteren zweieinhalb Stunden wird die Reaktion durch Zugabe von 15 ml gesättigter NH_4Cl -Lösung abgebrochen. Die Phasen werden getrennt und die wässrige Phase mit EtOAc (3 x 20 ml) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden mit 20 ml gesättigter NaCl-Lösung gewaschen und über Na_2SO_4 getrocknet.

Das Lösungsmittel wird am Rotationsverdampfer entfernt.

Die Aufreinigung erfolgt via Säulenchromatographie (l = 15 cm, d = 2 cm, Laufmittel: Hexan/EtOAc 4:1).

Ausbeute: 0,141 g klares Öl (0,55 mmol, 92%).

cis:trans-Verhältnis: 7,3:1.

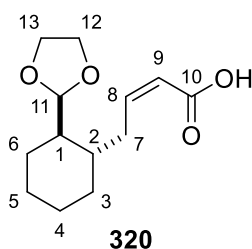
¹H-NMR (500 MHz, CHLOROFORM-d) δ (ppm) = 6.27 (ddd, 1H, J = 11.6 Hz, 8.3 Hz, 6.5 Hz, H-8); 5.80 (dt, 1H, J = 11.6 Hz, 1.8 Hz, H-9); 4.96 (d, 1H, J = 3.1 Hz, H-12); 3.95 - 3.78 (m, 4H, H-13, H-14); 3.70 (s, 3H, H-11); 2.71 - 2.90 (m, 2H, H-7); 1.89 - 0.86 (m, 10H, H-1 - H-6).

¹³C-NMR (75,5 MHz, CHLOROFORM-d) δ (ppm) = 167.0 (C_q, C-10); 149.7 (CH, C-8); 119.8 (CH, C-9); 105.0 (CH, C-12); 64.9/64.8 (CH₂, C-13, C14); 50.9 (CH₃, C-11); 44.3 (CH, C-12); 38.2 (CH, C-2); 32.9 (CH₂, C-7); 32.0 (CH₂, C-3); 25.8/25.3/24.8 (CH₂, C-4 - C-6).

IR $\tilde{\nu}$ (cm⁻¹) = 2926, 2855, 1721, 1645, 1433, 1408, 1269, 1202, 1170, 1123, 1034, 995, 946, 877, 827, 734, 693.

MS (EI, 70 eV), m/z (%) = 254 (1) [M⁺], 253 (1), 223 (3), 209 (7), 195 (9), 179 (3), 153 (19), 133 (4), 99 (3), 81 (2), 73 (100), 67 (2), 45 (6), 41 (3).

2.2.10 *trans*-(Z)-4-(2-(1,3-Dioxolan-2-yl)cyclohexyl)but-2-enoensäure (320)



C₁₃H₂₀O₄
M: 240,30 g/mol

0,727 g **319** (2,86 mmol) werden in 35 ml MeOH gelöst, mit 22 ml 1 M KOH-Lösung versetzt und 24 Stunden bei 50 °C erhitzt.

Das Methanol wird am Rotationsverdampfer entfernt und der Rückstand mit Et₂O (2 x 30 ml) gewaschen. Die wässrige Phase wird mit 30 ml Et₂O überschichtet und mit 1 M HCl auf pH 4 angesäuert.

Die wässrige Phase wird mit Et₂O (2 x 30 ml) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden über Na₂SO₄ getrocknet und das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer entfernt.

Ausbeute: 0,595 g klares Öl (2,43 mmol, 85%).

¹H-NMR (300 MHz, CHLOROFORM-d) δ (ppm) = 11.68 (br. s, 1H, COOH); 6.32 - 6.20 (m, 1H, H-8); 5.69 (dt, 1H, J = 11.7 Hz, 1.6 Hz, H-9); 4.80 (d, 1H, J = 3.0 Hz, H-11); 3.86 - 3.63 (m, 4H, H-12, H-13); 3.00 - 2.35 (m, 2H, H-7); 1.74 - 0.83 (m, 10H, H-1 - H-6).

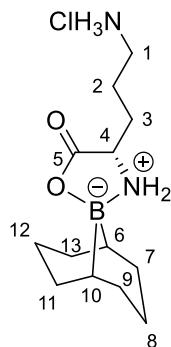
¹³C-NMR (75,5 MHz, CHLOROFORM-d) δ (ppm) = 171.3 (C_q, C-10); 151.6 (CH, C-8); 119.5 (CH, C-9); 104.7 (CH, C-12); 64.6/64.3 (CH₂, C-13, C14); 44.0 (CH, C-12); 38.0 (CH, C-2); 32.9 (CH₂, C-7); 31.8 (CH₂, C-3); 25.4/25.0/24.9 (CH₂, C-4 - C-6).

IR $\tilde{\nu}$ (cm⁻¹) = 2923, 2855, 1690, 1637, 1444, 1296, 1234, 155, 1120, 1071, 1035, 981, 941, 876, 830, 731, 675, 563.

MS (EI, 70 eV); m/z (%) = 240 (1) [M⁺], 239 (3), 222 (3), 196 (4), 195 (16), 179 (13), 178 (13), 160 (3), 153 (43), 133 (7), 121 (3), 109 (3), 99 (7), 81 (9), 73 (100), 67 (12), 46 (40), 42 (16).

2.3 9-BBN-Route

2.3.1 9-BBN-geschütztes Ornithin-Hydrochlorid (307)



57

$C_{13}H_{26}BClN_2O_2$
M: 288,62 g/mol

5 g L-Ornithin·HCl (**280**, 29,65 mmol, 1 eq) werden in 150 ml MeOH vorgelegt und mit 7,96 g 9-BBN-Dimer (32,62 mmol, 1,1 eq) versetzt. Das Gemisch wird zweieinhalb Stunden unter Rückfluss erhitzt.

Das Lösungsmittel wird am Rotationsverdampfer entfernt, der Rückstand in heißem THF gelöst und filtriert.

Das Lösungsmittel wird am Rotationsverdampfer entfernt und der Rückstand drei Stunden in Hexan gerührt. Der Feststoff wird abfiltriert und im Vakuum getrocknet.

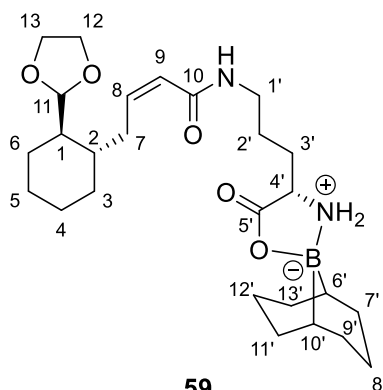
Ausbeute: 8,56 g weißer Feststoff (29,65 mmol, 100%).

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, METHANOL- d_4) δ (ppm) = 4.86 (br. s, 5H, NH_2 , NH_3^+); 3.72 (t, 1H, $J = 6.8$ Hz, H-4); 3.00 (t, 2H, $J = 7.7$ Hz, H-1); 2.08 - 1.38 (m, 16H, H-2, H-3, H7 - H9, H-11 - H13); 0.60 (t, 2H, $J = 3.36$ Hz, H-6, H-10).

$^{13}\text{C-NMR}$ (75,5 MHz, METHANOL- d_4) δ (ppm) = 176.9 (C_q , C-5); 55.7 (CH, C-4); 40.4 (CH_2 , C-1); 32.7/32.5/32.4/29.1/25.8/25.5/25.4 (CH_2 , C-2, C-3, CH_2 -9-BBN); 15.6 (CH, CH-9-BBN).

Die Analytik entspricht der Literatur.^[72b]

2.3.2 (Z)-4-(2-(1,3-Dioxolan-2-yl)cyclohexyl)-N-(3-(((1R,4'S,5S)-5'-oxo-9 λ 4-bora-spiro[bicyclo[3.3.1]nonan-9,2'-[1,3,2]oxazaborolidin]-4'-yl)propyl)but-2-enamid (321)



59

$C_{26}H_{43}BN_2O_5$
M: 474,45 g/mol

0,188 g **320** (0,782 mmol, 1 eq) werden in 10 ml absolutiertem DMF vorgelegt und mit 0,326 g HBTU (0,861 mmol, 1,1 eq) sowie 0,27 ml DIPEA (1,564 mmol, 2 eq) versetzt.

Nach zehn Minuten rühren bei Raumtemperatur werden 0,226 g **307** (0,782 mmol, 1 eq) zugegeben.

Das Gemisch wird eine Stunde bei Raumtemperatur gerührt, dann mit 60 ml EtOAc versetzt. Die Phasen werden getrennt und die organische Phase mit 1 M HCl (2 x 20 ml), 1 M NaHCO₃-Lösung (20ml) und gesättigter NaCl-Lösung (2 x 20 ml) gewaschen. Es wird über Na₂SO₄ getrocknet und das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer entfernt.

Die Aufreinigung erfolgt via Säulenchromatographie (l = 15 cm, d = 3 cm, Laufmittel: EtOAc).

Ausbeute: 0,301 g weißer Feststoff (0,633 mmol, 81%).

Schmelzpunkt: 75 °C.

¹H-NMR (300 MHz, CHLOROFORM-d) δ (ppm) = 7.93 (br. s, 1H, NH); 6.41 (br. dd, 1H, J = 11.5 Hz, 7.7 Hz, NH₂-a); 5.98 - 5.84 (m, 2H, NH₂-b, H-9); 5.80 (d, 1H, J =

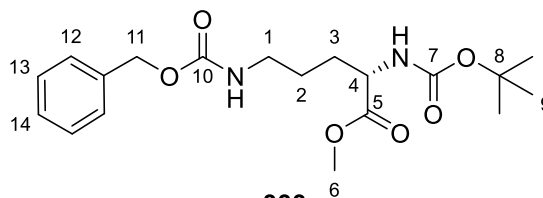
11.6 Hz, H-8); 4.87 (d, 1H, J = 3.2 Hz, H-11); 3.88 - 3.68 (m, 4H, H-12, H-13); 3.55 - 3.46 (m, 1H, H-4'); 3.51 - 3.49 (m, 2H, H-1'); 2.88 - 2.66 (m, 2H, H-7); 1.85 - 0.96 (m, 30H, H-1 - H-6, H-2', H-3', 6 x CH₂-9-BBN); 0.49 (d, 2H, J = 16.1 Hz, H-6', H-10').

¹³C-NMR (75,5 MHz, CHLOROFORM-d) δ (ppm) = 173.6 (C_q, C-5'); 165.8 (C_q, C-10); 142.5 (CH, C-8); 123.6 (CH, C-9); 104.0 (CH, C-11); 64.2/64.0 (CH₂, C-12, C-13); 54.3 (CH, C-4'); 43.6 (CH, C-1); 37.7 (CH₂, C-1'); 37.6 (CH, C-2); 31.6 (CH₂, C-7); 31.2/31.1/30.7/28.8/27.8/26.0/25.1/24.7/24.3/24.2/23.9 (CH₂, C-3 - C-6, C-2', C-3', CH₂-9-BBN); 23.5 (CH, CH-9-BBN-a); 22.3 (CH, CH-9-BBN-b).

MS (EI, 70 eV); m/z (%) = 474 (25) [M⁺], 412 (7), 392 (15), 252 (9), 223 (11), 155 (20), 153 (20), 133 (20), 91 (12), 73 (100), 70 (50), 45 (17).

2.4. Synthese und Kupplung des voll geschützten Ornithins

2.4.1 Methyl-(S)-5-(((benzyloxy)carbonyl)amino)-2-((tert-butoxycarbonyl)amino)-pentanoat (**333**)

**333**

$C_{19}H_{28}N_2O_6$
M: 380,44 g/mol

8 g **332** (21,83 mmol, 1 eq) werden in 80 ml DMF vorgelegt und mit 10,67 g Cs_2CO_3 (32,75, 1,5 eq) sowie 1,65 ml (26,42 mmol, 1,21 eq) Methyljodid versetzt. Das Reaktionsgemisch wird 24 Stunden bei Raumtemperatur gerührt.

Es werden 800 ml EtOAc zugegeben. Die organische Phase wird mit 250 ml H_2O , 10% $Na_2S_2O_5$ -Lösung (2 x 250 ml), 250 ml gesättigter $NaHCO_3$ -Lösung und 250 ml gesättigter $NaCl$ -Lösung gewaschen und über Na_2SO_4 getrocknet.

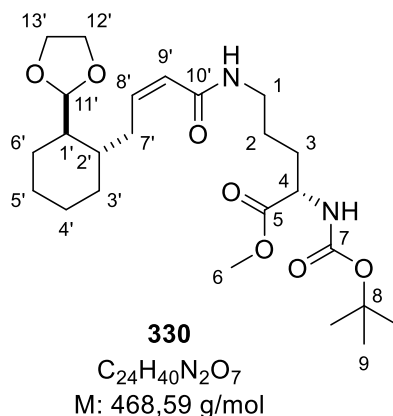
Die Aufreinigung erfolgt via Säulenchromatographie (d = 7 cm, l = 15 cm, Laufmittel: EtOAc/Hexan 4:1).

Ausbeute: 8,30 g weißer Feststoff (21,83 mmol, 100%).

1H -NMR (500 MHz, $CHCl_3$ -d) δ (ppm) = 7.36 (br. s, 1H, NH); 7.35 (s, 5H, H-12 - H-14); 7.34 - 7.29 (m, 1H, NH); 5.09 (s, 2H, H-11); 4.34 - 4.26 (m, 1H, H-4); 3.73 (s, 3H, H-6); 3.22 (q, 2H, J = 6,5 Hz, H-1); 1.89 - 1.50 (m, 4H, H-2, H-3); 1.44 (s, 9H, H-9).

Die Analytik entspricht der Literatur.^[76]

2.4.2 Methyl-(S)-5-((Z)-4-((1S,2R)-2-(1,3-dioxolan-2-yl)cyclohexyl)but-2-enamido)-2-((tert-butoxycarbonyl)amino)pentanoat (**330**)



1.

2,866 g **333** (7,533 mmol, 1 eq) werden in 30 ml EtOH gelöst und mit 0,287 g Palladium auf Aktivkohle (5%, 10 Massenprozent) sowie 0,7 ml TFA (9,040 mmol, 1,2 eq) versetzt. Das Gemisch wird 30 Minuten bei Raumtemperatur unter H_2 -Atmosphäre gerührt.

Es wird über Celite filtriert und das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer abgezogen. Das Rohprodukt wird sofort weiterverwendet.

Ausbeute: 2,710 g weißer Feststoff (7,520 mmol, 99%).

2.

0,877 g **320** (3,65 mmol, 1 eq) werden in 35 ml absolutiertem DMF vorgelegt und auf 0 °C gekühlt. Das Gemisch wird mit 1,24 ml DIPEA (7,30 mmol, 2 eq) und 1,553 g HBTU (4,02 mmol, 1,1 eq) versetzt.

Nach 20 Minuten werden 1,316 g **335** (3,65 mmol, 1 eq) zugegeben und das Gemisch 24 Stunden bei Raumtemperatur gerührt.

Der Ansatz wird mit 180 ml EtOAc und 90 ml gesättigter NH_4Cl -Lösung versetzt. Die Phasen werden getrennt und die organische Phase mit gesättigter NH_4Cl -Lösung (3 x 90 ml), sowie gesättigter NaCl-Lösung (3 x 90 ml) gewaschen. Die organische Phase wird über Na_2SO_4 getrocknet und das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer entfernt.

Die Aufreinigung erfolgt via Säulenchromatographie (d = 5 cm, l = 15 cm, Laufmittel: CH₂Cl₂/MeOH 20:1).

Ausbeute: 1,334 g weißer Feststoff (2,85 mmol, 78% über zwei Stufen).

Schmelzpunkt: 290 °C.

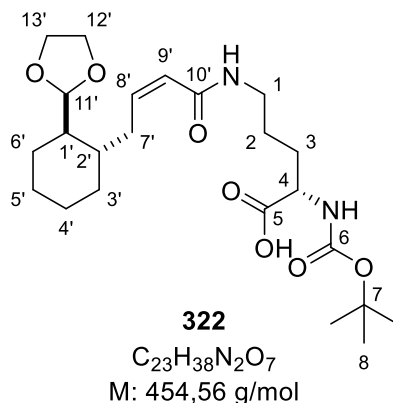
¹H-NMR (500 MHz, CHLOROFORM-d) δ (ppm) = 6.21 (br. t, 1H, J = 5.1 Hz, NH); 5.98 (dt, 1H, J = 11.5 Hz, 7.3 Hz, H-9'); 5.64 (d, 1H, J = 11.6 Hz, H-8'); 5.24 (br. d, 1H, J = 7.8 Hz, NH); 4.78 (d, 1H, J = 2.7 Hz, H-11'); 4.21 - 4.09 (m, 1H, H-4); 3.86 - 3.66 (m, 4H, H12', H-13'); 3.62 (s, 3H, H-6); 3.20 (q, 2H, J = 6.2 Hz, H-1); 2.75 - 2.64 (m, 2H, H-7); 1.80 - 0.86 (m, 14H, H-2, H-3, H-1' - H-6'); 1.32 (s, 9H, H-9).

¹³C-NMR (75,5 MHz, CHLOROFORM-d) δ (ppm) = 172.8 (C_q, C-5); 166.6 (C_q, C-10'); 155.3 (C_q, C-7); 143.7 (CH, C-11'); 122.8 (CH, C-9'); 104.6 (CH, C-8'); 79.6 (C_q, C-8); 64.7/64.6 (CH₂, C-12', C-13'); 53.0 (CH, C-4); 52.0 (CH₃, C-6); 44.0 (CH, C-1'); 38.1 (CH, C-2'); 38.4 (CH₂, C-1); 32.2 (CH₂, C-7); 31.7 (CH₂, C-2); 28.1 (CH₃, C-9); 25.4/25.1/24.4 (CH₂, C-4' - C-6').

IR $\tilde{\nu}$ (cm⁻¹) = 3308, 2926, 1744, 1712, 1661, 1633, 1525, 1450, 1392, 1366, 1234, 1216, 1157, 1123, 1031, 945, 864, 751, 731.

MS (EI, 70 eV); *m/z* (%) = 468 (2) [M⁺], 426 (2), 412 (8), 395 (17), 368 (15), 323 (23), 292 (23), 240 (7), 228 (12), 224 (28), 214 (35), 195 (13), 173 (22), 153 (78), 128 (47), 114 (9), 91 (12), 73 (100), 57 (54), 45 (19), 41 (18).

2.4.3 (S)-5-((Z)-4-((1S,2R)-2-(1,3-Dioxolan-2-yl)cyclohexyl)but-2-enamido)-2-((tert-butoxycarbonyl)amino)pentanoensäure (322)



1,061 g **330** (2,26 mmol, 1 eq) werden in 45 ml MeOH gelöst und mit 11,3 ml 1 M KOH-Lösung (11,31 mmol, 5 eq) versetzt. Das Gemisch wird 24 Stunden bei Raumtemperatur gerührt.

Das Lösungsmittel wird am Rotationsverdampfer entfernt und der Rest mit 2 N HCl auf einen pH-Wert von 3 angesäuert. Die wässrige Phase wird mit EtOAc (3 x 90 ml) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden mit 90 ml gesättigter NaCl-Lösung gewaschen und über Na_2SO_4 getrocknet.

Die Aufreinigung erfolgt via Säulenchromatographie (d = 3 cm, l = 15 cm, Laufmittel: $CH_2Cl_2/MeOH$ 15:1 + 0,1 % Ameisensäure).

Ausbeute: 0,906 g weißer Feststoff (1,99 mmol, 88%).

Schmelzpunkt: 52 °C.

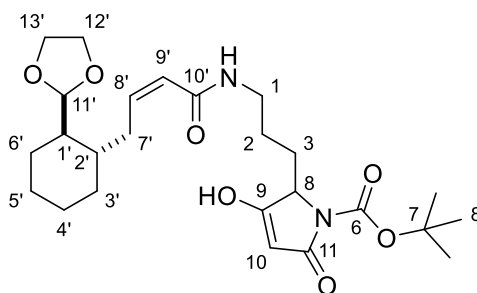
1H -NMR (500 MHz, $CHCl_3$ -d) δ (ppm) = 10.60 (br. s, 1H, COOH); 6.78 (br. s, 1H, NH); 6.03 (dt, 1H, J = 11.6, 7.3 Hz, H-9'); 5.74 (dd, 1H, J = 11.6, 1.2 Hz, H-8'); 5.52 (br. s, 1H, NH); 4.98 (t, 1H, J = 2.5 Hz, H-11'); 4.40 - 4.33 (m, 1H, H-4); 3.96 - 3.79 (m, 4H, H-12', H-13'); 3.31 - 3.21 (m, 2H, H-1); 2.90 - 2.72 (m, 2H, H-7'); 1.95 - 1.03 (m, 14H, H-2, H-3, H-1' - H-6'); 1.43 (s, 9H, H-9).

^{13}C -NMR (75,5 MHz, CHLOROFORM- d) δ (ppm) = 175.0 (C_q , C-5); 167.5 (C_q , C-10'); 155.3 (C_q , C-7); 144.0 (CH, C-11'); 122.6 (CH, C-9'); 104.6 (CH, C-8'); 79.7 (C_q , C-8); 64.7/64.5 (CH_2 , C-12',C-13'); 53.0 (CH, C-4); 44.0 (CH, C-1'); 38.5 (CH_2 , C-1); 38.0 (CH, C-2'); 32.3 (CH_2 , C-7); 31.7 (CH_2 , C-2); 28.0 (CH_3 , C-9); 25.4/25.1/24.4 (CH_2 , C-4' - C-6').

IR $\tilde{\nu}$ (cm^{-1}) = 3319, 2926, 2860, 1708, 1658, 1530, 1450, 1392, 1366, 1243, 1157, 1124, 1023, 947, 863, 826, 810, 778, 752, 656, 594, 561.

MS (EI, 70 eV); m/z (%) = 454 (1) [M^+], 453 (2), 397 (4), 381 (6), 354 (5), 309 (8), 292 (14), 223 (13), 200 (10), 153 (29), 114 (14), 91 (7), 73 (100), 57 (37), 42 (85).

2.4.4 *tert*-Butyl-2-(3-((*Z*)-4-((1*S*,2*R*)-2-(1,3-dioxolan-2-yl)cyclohexyl)but-2-en-amido)propyl)-3,5-dioxopyrrolidin-1-carboxylat (**323**)



323

$\text{C}_{25}\text{H}_{38}\text{N}_2\text{O}_7$
M: 478,59 g/mol

0,607 g **322** (1,27 mmol, 1 eq) werden in 12 ml CH_2Cl_2 vorgelegt und auf 0 °C gekühlt. Das Gemisch wird mit 0,219 g Meldrumsäure (1,52 mmol, 1,2 eq), 0,217 g DMAP (1,78 mmol, 1,4 eq) und 0,292 g EDC·HCl (1,52 mmol, 1,2 eq) versetzt. Das Eisbad wird entfernt und das Gemisch 23 Stunden bei Raumtemperatur gerührt.

Es werden 60 ml EtOAc zugegeben und die organische Phase mit gesättigter NaCl-Lösung (2 x 40 ml), 5% Zitronensäure-Lösung (3 x 40 ml) und erneut gesättigter NaCl-Lösung (2 x 60 ml) gewaschen. Die organische Phase wird über Na_2SO_4 getrocknet und

eine Stunde unter Rückfluss erhitzt. Das Lösungsmittel wird am Rotationsverdampfer entfernt.

Die Aufreinigung erfolgt via Säulenchromatographie (d = 4 cm, l = 15 cm, Laufmittel: CH₂Cl₂/MeOH 20:1 + 0,1% Ameisensäure → 10:1 + 0,1% Ameisensäure).

Ausbeute: 0,561 g weißer Feststoff (1,17 mmol, 92%).

Schmelzpunkt: 81 °C.

¹H-NMR (500 MHz, CHLOROFORM-d) δ (ppm) = 6.71 (br. s, 1H, NH); 6.02 - 5.87 (m, 1H, H-9'); 5.74 (dt, 1H, J = 11.4 Hz, 1.8 Hz, H-8'); 4.94 (s, 1H, H-10); 4.88 (t, 1H, J = 2.6 Hz, H-11'); 4.45 - 4.37 (m, 1H, H-4); 3.89 - 3.69 (m, 4H, H12', H-13'); 3.33 - 3.04 (m, 2H, H-1); 2.80 - 2.57 (m, 2H, H-7'); 2.11 - 0.90 (m, 14H, H-2, H-3, H-1' - H-6'); 1.46 (s, 9H, H-9).

¹³C-NMR (75,5 MHz, CHLOROFORM-d) δ (ppm) = 177.7 (C_q, C-5); 172.3 (C_q, C-11); 167.5 (C_q, C-10'); 149.2 (C_q, C-7); 144.4 (CH, C-9'); 122.5 (CH, C-8'); 104.5 (CH, C-11'); 94.8 (CH, C-10); 82.5 (C_q, C-8); 64.8/64.6 (CH₂, C-12', C-13'); 59.8 (CH, C-4); 44.2 (CH, C-1'); 38.9 (CH₂, C-1); 38.2 (CH, C-2'); 32.4 (CH₂, C-7); 31.8 (CH₂, C-2); 28.0 (CH₃, C-9); 25.5/25.2/24.6 (CH₂, C- C-4' - C-6').

IR $\tilde{\nu}$ (cm⁻¹) = 3314, 2927, 1760, 1715, 1627, 1549, 1450, 1366, 1299, 1155, 1075, 1035, 945, 847, 811, 755, 655, 622, 561.

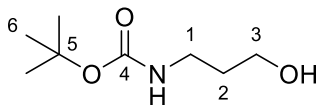
MS (EI, 70 eV); m/z (%) = 478 (1) [M⁺], 378 (9), 360 (5), 333 (21), 316 (16), 278 (5), 235 (2), 223 (11), 195 (9), 177 (9), 155 (24), 153 (72), 138 (17), 99 (4), 91 (8), 73 (100), 46 (11).

HRMS (ESI) m/z : [M+H]⁺ berechnet für C₂₅H₃₉N₂O₇⁺: 479,27518, gefunden: 479,27485.
[M+H]⁺ berechnet für C₂₅H₃₈N₂NaO₇⁺: 501,25712, gefunden: 501,25656.

2.5 Synthese von β -Hydroxyornithin

2.5.1 Boc-Route analog der Literatur

2.5.1.1 *tert*-Butyl-(3-hydroxypropyl)carbammat (**343**)



343

$\text{C}_8\text{H}_{17}\text{NO}_3$

M: 175,23 g/mol

5,80 g Boc_2O (26,60 mmol, 1 eq) werden bei 0 °C in 50 ml EtOH vorgelegt. Es werden 2,02 ml **339** (26,60 mmol, 1 eq) zugegeben und das Reaktionsgemisch 17 Stunden bei Raumtemperatur gerührt.

Das Lösungsmittel wird am Rotationsverdampfer entfernt und der Rückstand in 100 ml CH_2Cl_2 und 100 ml H_2O aufgenommen. Die Phasen werden getrennt und die wässrige Phase mit CH_2Cl_2 (2 x 100 ml) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden mit 100 ml gesättigter NaCl-Lösung gewaschen und über Na_2SO_4 getrocknet. Das Lösungsmittel wird am Rotationsverdampfer entfernt.

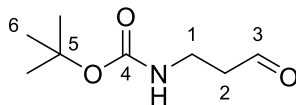
Das Produkt wird durch Filtration über Kieselgel ($\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH} = 15:1$) aufgereinigt.

Ausbeute: 4,66 g farbloses Öl (26,60 mmol, 100%).

^1H -NMR (500 MHz, CHLOROFORM-d) δ (ppm) = 5.04 (br. s, 1H, NH); 3.60 (q, 2H, $J = 5.3$ Hz, H-3); 3.49 (br. s, 1H, OH), 3.21 (q, 2H, $J = 6.1$ Hz, H-1); 1.61 (quin, 2H, $J = 5.9$ Hz, H-2); 1.38 (s, 9H, H-6).

^{13}C -NMR (75,5 MHz, CHLOROFORM-d) δ (ppm) = 156.9 (Cq, C-4); 79.1 (Cq, C-5); 59.1 (CH_2 , C-3); 36.9 (CH_2 , C-1); 32.4 (CH_2 , C-2); 28.2 (CH_3 , C-6).

Die Analytik entspricht der Literatur.^[84]

2.5.1.2 *tert*-Butyl-(3-oxopropyl)carbamat (164)**164** $\text{C}_8\text{H}_{15}\text{NO}_3$

M: 173,21 g/mol

0,50 ml $(\text{COCl})_2$ (5,71 mmol, 1 eq) werden in 8,50 ml absolutiertem CH_2Cl_2 vorgelegt und auf -78°C gekühlt. Es werden 0,81 ml absolutiertes DMSO (11,42 mmol, 2 eq) zugetropft und 30 Minuten bei -78°C gerührt.

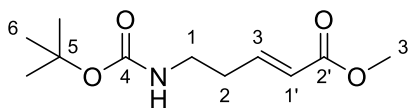
1 g **343** (5,71 mmol, 1 eq) wird in 3,60 ml absolutiertem CH_2Cl_2 gelöst und zur Reaktionslösung getropft. Nach 30 Minuten werden 1,60 ml absolutiertes Triethylamin (11,42 mmol, 2 eq) zugegeben, das Reaktionsgemisch auf RT erwärmt und zweieinhalb Stunden gerührt.

Es werden 5 ml gesättigte NaHCO_3 -Lösung zugegeben und mit CHCl_3 (3 x 10 ml) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden mit gesättigter NaCl -Lösung (10 ml) gewaschen und über Na_2SO_4 getrocknet. Das Lösungsmittel wird am Rotationsverdampfer entfernt und das Produkt ohne weitere Aufreinigung sofort weiterverwendet.

Ausbeute: 0,88 g farbloses Öl (5,05 mmol, 88 %).

^1H -NMR (500 MHz, CHLOROFORM-d) δ (ppm) = 9.63 (s, 1H, H-3); 5.14 (br. s, 1H, NH); 3.25 (q, 2H, $J = 5.9$ Hz, H-1); 2.53 (t, 2H, $J = 5.9$ Hz, H-2); 1.25 (s, 9H, H-6).

Die Analytik entspricht der Literatur.^[46a]

2.5.1.3 Methyl-(E)-5-((*tert*-butoxycarbonyl)amino)pent-2-enoat (**165**)**74**C₁₁H₁₉NO₄

M: 229,28 g/mol

0,88 g **164** (5,05 mmol, 1 eq) werden in 50 ml absolutiertem CH₂Cl₂ vorgelegt und auf 0 °C gekühlt. 2,03 g **290** (6,06 mmol, 1,2 eq) werden zugegeben und das Gemisch 18 Stunden bei Raumtemperatur gerührt.

Es werden 20 ml gesättigte NH₄Cl-Lösung zugegeben und die wässrige Phase mit CH₂Cl₂ (2 x 20 ml) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden mit 20 ml gesättigter NaCl-Lösung gewaschen und über Na₂SO₄ getrocknet. Das Lösungsmittel wird am Rotationsverdampfer entfernt.

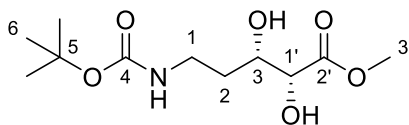
Die Aufreinigung erfolgt via Säulenchromatographie (l = 15 cm, d = 4 cm, Laufmittel: Hexan/EtOAc 4:1 → 2:1 → 1:1).

Ausbeute: 0,98 g klares Öl (4,29 mmol, 85 %).

¹H-NMR (500 MHz, CHLOROFORM-d) δ (ppm) = 6.87 (td, 1H, J = 7.2 Hz, 15.7 Hz, H-3); 5.85 (d, 1H, J = 15.7 Hz, H-1'); 4.67 (br. s, 1H, NH); 3.70 (s, 3H, H-3'); 3.23 (q, 2H, J = 6.2 Hz, H-1); 2.38 (q, 2H, J = 6.6 Hz, H-2); 1.40 (s, 9H, H-6).

¹³C-NMR (75,5 MHz, CHLOROFORM-d) δ (ppm) = 166.5 (C_q, C-2'); 155.7 (C_q, C-4); 145.7 (CH, C-3); 122.7 (CH, C-1'); 79.1 (C_q, C-5); 51.3 (CH₃, C-3'); 38.8 (CH₂, C-1); 32.6 (CH₂, C-2); 28.2 (CH₃, C-6).

Die Analytik entspricht der Literatur.^[46a]

2.5.1.4 Methyl-(2R,3S)-5-((*tert*-butoxycarbonyl)amino)-2,3-dihydroxypentanoat (166)**166**C₁₁H₂₁NO₆

M: 263,29 g/mol

1,4 g/mmol AD-mix α werden mit 0,41 g MeSO₂NH₂ (436,10 μ mol, 1 eq) in 5 ml *t*-BuOH/H₂O (1:1) vorgelegt und auf 0 °C gekühlt. Die Lösung wird mit 100 mg **165** (436,10 μ mol; 1 eq) versetzt und 24 Stunden bei Raumtemperatur gerührt.

Es werden 0,66 g Natriumsulfit (5,20 mmol) zugegeben und 30 Minuten bei Raumtemperatur gerührt. Die Phasen werden getrennt und die wässrige Phase mit EtOAc (4 x 5 ml) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden mit gesättigter NaCl-Lösung (5 ml) gewaschen und über Na₂SO₄ getrocknet. Das Lösungsmittel wird am Rotationsverdampfer entfernt.

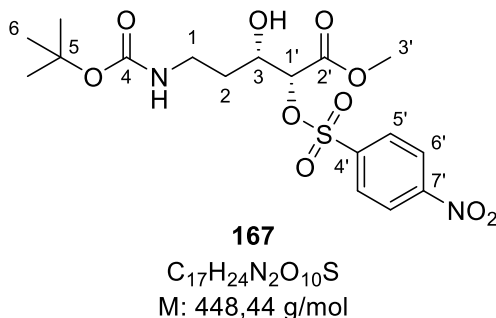
Durch Zugabe von kaltem Et₂O wird das Methansulfonamid ausgefällt und abfiltriert. Das Lösungsmittel wird am Rotationsverdampfer entfernt.

Ausbeute: 52 mg farbloses Harz (0,20 mmol, 45 %).

¹H-NMR (500 MHz, CHLOROFORM-*d*) δ (ppm) = 5.14 (br. s, 1H, OH); 4.91 (t, 1H, J = 5.3 Hz, NH); 4.08 (d, 1H, J = 2.3 Hz, H-1'); 3.96 (d, 1H, J = 9.5 Hz, H-3); 3.80 (s, 3H, H-3'); 3.44 - 3.16 (m, 2H, H-1); 1.87 - 1.63 (m, 2H, H-2); 1.42 (s, 9H, H-6).

Die Analytik entspricht der Literatur.^[46a]

2.5.1.5 Methyl-(2R,3S)-5-((*tert*-butoxycarbonyl)amino)-3-hydroxy-2-(((4-nitrophenyl)sulfonyl)oxy)pentanoat (**167**)



1,662 g **166** (6,31 mmol, 1 eq) werden in 57 ml CH_2Cl_2 vorgelegt und auf 0 °C gekühlt. Die Lösung wird mit 1,427 g $NaCl$ (6,31 mmol, 1 eq) und 1,75 ml NEt_3 (12,62 mmol, 2 eq) versetzt. Die Lösung wird für 26 Stunden bei 4 °C gerührt.

Das Lösungsmittel wird am Rotationsverdampfer entfernt und der Rückstand in 95 ml $EtOAc$ aufgenommen. Die organische Phase wird mit je 15 ml 0,5 M HCl , gesättigter $NaHCO_3$ Lösung und gesättigter $NaCl$ -Lösung gewaschen und über Na_2SO_4 getrocknet.

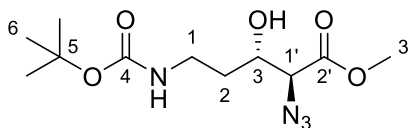
Das Lösungsmittel wird am Rotationsverdampfer entfernt, der Rückstand in wenig CH_2Cl_2 aufgenommen und mit Hexan überschichtet. Bei – 22°C fällt ein weißer Feststoff aus, welcher abfiltriert, mit Hexan gewaschen und getrocknet wird.

Ausbeute: 1,506 g weißer Feststoff (3,36 mmol, 53%).

1H -NMR (500 MHz, $CHCl_3$ -d) δ (ppm) = 8.39 (d, 2H, J = 8.8 Hz, H-6'); 8.18 (d, 2H, J = 8.8 Hz, H-5'); 5.04 (d, 1H, J = 3.2 Hz, H-1'); 4.78 (t, 1H, J = 6.0 Hz, NH); 4.23 - 4.12 (m, 1H, OH); 3.96 (d, 1H, J = 4.2 Hz, H-3); 3.71 (s, 3H, H-3'); 3.54 - 3.42 (m, 1H, H-1a); 3.20 - 3.12 (m, 1H, H-1b); 1.77 (tdd, 1H, J = 4.2, 10.5, 14.3 Hz, H-2a); 1.61 - 1.56 (m, 1H, H-2b); 1.43 (s, 9H, H-6).

Die Analytik entspricht der Literatur.^[46a]

2.5.1.6 Methyl-(2S,3S)-2-azido-5-((*tert*-butoxycarbonyl)amino)-3-hydroxypentanoat (168)

**168**

C₁₁H₂₀N₄O₅
M: 288,30 g/mol

71 mg **167** (0,16 mmol, 1 eq) werden in 2 ml absolutiertem DMF vorgelegt und mit 69 mg NaN₃ (1,07 mmol, 6,75 eq) versetzt. Die gelbliche Lösung wird 20 Stunden bei 60 °C gerührt.

Es werden 10 ml EtOAc und 10 ml H₂O zugegeben und die wässrige Phase mit EtOAc (3 x 10 ml) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden mit H₂O (5 x 5 ml) und gesättigter NaCl-Lösung (2 x 10 ml) gewaschen und über Na₂SO₄ getrocknet.

Das Lösungsmittel wird am Rotationsverdampfer entfernt.

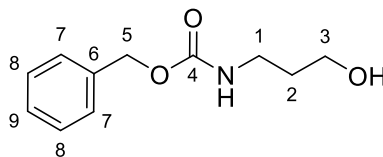
Ausbeute: 43 mg gelber Feststoff (0,15 mmol, 93%).

¹H-NMR (500 MHz, CHLOROFORM-*d*) δ (ppm) = 4.91 (br. s, 1H, NH); 4.09 (br. s, 1H, OH); 4.03 - 3.94 (m, 2H, H-3, H-1'); 3.80 (s, 3H, H-3'); 3.50 - 3.35 (m, 1H, H-1a); 3.23 - 3.05 (m, 1H, J = 4.9 Hz, 9.4 Hz, H-1b); 1.72 - 1.61 (m, 2H, H-2); 1.42 (s, 9H, H-6).

Die Analytik entspricht der Literatur.^[46a]

2.5.2 Cbz-Route

2.5.2.1 Benzyl-(3-hydroxypropyl)carbamate (**345**)

**345**C₁₁H₁₅NO₃

M: 209,25 g/mol

2,02 ml **339** (26,60 mmol, 1 eq) werden mit 5,60 g Natriumhydrogencarbonat (66,50 mmol, 2,5 eq) in 54 ml THF/H₂O (1:1) vorgelegt. Die Lösung wird mit 3,80 ml CbzCl (26,60 mmol, 1 eq) versetzt und 17 Stunden bei Raumtemperatur gerührt.

Das Lösungsmittel wird am Rotationsverdampfer entfernt und die wässrige Phase mit EtOAc (3 x 30 ml) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden mit gesättigter NaCl Lösung (50 ml) gewaschen und über Na₂SO₄ getrocknet.

Das Lösungsmittel wird am Rotationsverdampfer entfernt.

Ausbeute: 5,03 g weißer Feststoff (24,10 mmol, 91 %).

Schmelzpunkt: 53 °C.

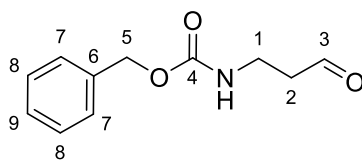
¹H-NMR (500 MHz, CHLOROFORM-d) δ (ppm) = 7.38 - 7.29 (m, 5H, H-7 – H-9); 5.11 (s, 2H, H-5); 5.03 (br. s, 1H, NH); 3.68 (q, 2H, J = 5.9 Hz, H-3); 3.36 (q, 2H, J = 6.3 Hz, H-1); 2.58 (t, 1H, J = 5.9 Hz, OH); 1.70 (quin, 2H, J = 5.9 Hz, H-2).

¹³C-NMR (75,5 MHz, CHLOROFORM-d) δ (ppm) = 162.7 (C_q, C-4); 136.4 (C_q, C-6); 128.5/128.2/128.1 (C-7 – C-9); 66.9 (CH₂, C-5); 59.6 (CH₂, C-3); 37.8 (CH₂, C-1); 32.6 (CH₂, C-2).

IR $\tilde{\nu}$ (cm⁻¹) = 3325, 2955, 2932, 2885, 1762, 1682, 1529, 1486, 1454, 1364, 1325, 1297, 1243, 1141, 1115, 1086, 1021, 966, 923, 884, 841, 785, 749, 724, 696.

Die Analytik entspricht der Literatur.^[85]

2.5.2.2 Benzyl-(3-oxopropyl)carbammat (346)



346

$C_{11}H_{13}NO_3$
M: 207,23 g/mol

2,91 ml $(COCl)_2$ (33,9 mmol, 1,5 eq) werden bei $-78\text{ }^{\circ}C$ in 10 ml absolutiertem CH_2Cl_2 vorgelegt und mit 2,41 ml absolutiertem DMSO (33,9 mmol, 1,5 eq) in 10 ml CH_2Cl_2 versetzt. Nach zehn Minuten werden 4,735 g **345** (22,6 mmol, 1 eq) in 20 ml absolutiertem CH_2Cl_2 zugegeben.

Das Gemisch wird 45 Minuten bei $-78\text{ }^{\circ}C$ gerührt, dann mit 30,7 ml NEt_3 (221,48 mmol, 9,8 eq) versetzt. Nach zehn Minuten werden 250 ml kalter Essigsäureethylester und 125 ml kalte, gesättigte NaCl-Lösung zugegeben. Die Phasen werden getrennt und die organische Phase mit gesättigter NaCl-Lösung (3 x 150 ml) gewaschen. Die organische Phase wird über Na_2SO_4 getrocknet und das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer entfernt.

Die Aufreinigung erfolgt via Säulenchromatographie (l = 15 cm, d = 7 cm, Laufmittel: Hexan/EtOAc 2:1 \rightarrow 1:1).

Ausbeute: 3,396 g weißer Feststoff (16,39 mmol, 73%).

Schmelzpunkt: $56\text{ }^{\circ}C$.

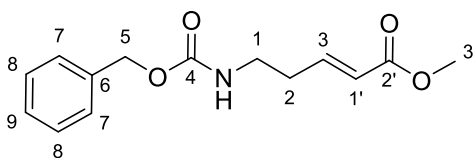
1H -NMR (500 MHz, CHLOROFORM-d) δ (ppm) = 9.78 (s, 1H, H-3); 7.38 - 7.29 (m, 5H, H7 - H-9); 5.22 (br. s, 1H, NH); 5.08 (s, 2H, H-5); 3.49 (q, 2H, J = 6.0 Hz, H-1); 2.75 (t, 2H, J = 5.7 Hz, H-2).

^{13}C -NMR (75,5 MHz, CHLOROFORM- d) δ (ppm) = 201.1 (CH, C-3); 175.9 (C_q , C-4); 136.4 (C_q , C-6); 128.5/128.1/128.0 (CH, C-7 – C-9); 66.7 (CH_2 , C-5); 44.0 (CH_2 , C-2); 34.5 (CH_2 , C-1).

IR $\tilde{\nu}$ (cm^{-1}) = 3319, 3061, 2950, 2899, 2852, 1710, 1682, 1535, 1454, 1420, 1387, 1308, 1283, 1250, 1216, 1141, 1025, 966, 905, 842, 781, 751, 723, 608.

Die Analytik entspricht der Literatur.^[89]

2.5.2.3 Methyl-(E)-5-(((benzyloxy)carbonyl)amino)pent-2-enoat (**347**)



347

$\text{C}_{14}\text{H}_{17}\text{NO}_4$
M: 263,29 g/mol

3,396 g **346** (16,39 mmol, 1 eq) werden in 60 ml absolutiertem CH_2Cl_2 vorgelegt und auf 0 °C gekühlt. Die Lösung wird mit 6,575 g **290** (19,67 mmol, 1,2 eq) versetzt. Das Gemisch wird 20 Stunden bei Raumtemperatur gerührt.

Es werden 60 ml gesättigte NH_4Cl -Lösung zugegeben und die Phasen getrennt. Die wässrige Phase wird mit CH_2Cl_2 (2 x 60 ml) extrahiert und die vereinigten organischen Phasen mit 60 ml gesättigter NaCl -Lösung gewaschen. Es wird über Na_2SO_4 getrocknet und das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer entfernt.

Der Rückstand wird in wenig EtOAc gelöst und das Produkt mit Hexan ausgefällt.

Ausbeute: 3,606 g weißer Feststoff (14,70 mmol, 90%).

Schmelzpunkt: 51 °C.

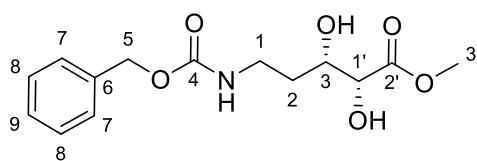
$^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, CHLOROFORM- d) δ (ppm) = 7.40 - 7.27 (m, 5H, H-7 - H-9); 6.89 (dt, 1H, J = 15.6 Hz, 7.2 Hz, H-3); 5.88 (d, 1H, J = 15.6 Hz, H-1'); 5.09 (s, 2H, H-5); 4.82 (br. s, 1H, NH); 3.72 (s, 3H, H-3'); 3.33 (q, 2H, J = 6.4 Hz, H-1); 2.42 (q, 2H, J = 6.5 Hz, H-2).

$^{13}\text{C-NMR}$ (75,5 MHz, CHLOROFORM- d) δ (ppm) = 166.3 (C_q , C-2'); 156.1 (C_q , C-4); 145.4 (CH, C-3); 136.3 (C_q , C-6); 128.1/127.7/127.6 (CH, C7 - C-9); 122.5 (CH, C-1'); 66.2 (CH_2 , C-5); 51.1 (CH_3 , C-3'); 39.1 (CH_2 , C-1); 32.2 (CH_2 , C-2).

IR $\tilde{\nu}$ (cm^{-1}) = 3310, 3065, 3031, 2952, 1722, 1683, 1662, 1535, 1454, 1436, 1368, 1326, 1271, 1250, 1215, 1195, 1173, 1138, 1110, 1029, 971, 909, 854, 781, 748, 695.

MS (EI, 70 eV); m/z (%) = 263 (21) [M^+], 231 (3), 172 (6), 164 (45), 156 (8), 125 (11), 120 (32), 108 (27), 100 (3), 91 (100), 79 (4), 65 (11), 51 (3), 39 (4).

2.5.2.4 Methyl-(2R,3S)-5-(((benzyloxy)carbonyl)amino)-2,3-dihydroxypentanoat (**348**)



348

$\text{C}_{14}\text{H}_{19}\text{NO}_6$
M: 297,31 g/mol

0,361 g MeSO_2NH_4 (3,80 mmol, 1 eq) werden in 40 ml t -BuOH/ H_2O (1:1) gelöst und auf 0 °C gekühlt. Es werden 5,355 g AD mix α (1,4 g/mmol) und 1 g **347** (3,80 mmol, 1 eq), gelöst in wenig t -BuOH, zum Reaktionsgemisch gegeben. Das Gemisch wird eine Stunde bei 0 °C gerührt und dann mit 3,353 g Na_2SO_3 (26,6 mmol, 7 eq) versetzt.

Nach einer halben Stunde werden die Phasen getrennt und die wässrige Phase mit EtOAc (5 x 25 ml) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden mit 25 ml gesättigter NaCl-Lösung gewaschen und über Na_2SO_4 getrocknet. Das Lösungsmittel wird am Rotationsverdampfer entfernt.

Die Aufreinigung erfolgt via Säulenchromatographie (l = 15 cm, d = 3 cm, Laufmittel: CH₂Cl₂/MeOH 15:1).

Das chromatographierte Produkt wird in CHCl₃ aufgenommen und 24 Stunden bei -22 °C stehen gelassen um das restliche MeSO₂NH₄ auszufällen. Das ausgefallene Amid wird abfiltriert, mit kaltem CHCl₃ gewaschen und das Filtrat am Rotationsverdampfer einrotiert.

Ausbeute: 1,075 g weißer Feststoff (3,62 mmol, 95%, 98% *ee*).

Schmelzpunkt: 58 °C.

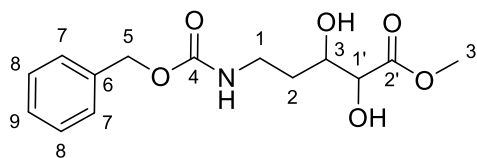
Drehwert: $[\alpha]_D^{22} = -17,7$ ($c = 10 \frac{mg}{ml}$ in Chloroform).

¹H-NMR (500 MHz, CHLOROFORM-d) δ (ppm) = 7.38 - 7.29 (m, 5H, H-7 - H-9); 5.17 (t, 1H, J = 5.34 Hz, NH); 5.09 (s, 2H, H-5); 4.07 (s, 1H, H-1'); 3.98 (dt, 1H, J = 10.1 Hz, 2.7 Hz, H-3); 3.81 (s, 3H, H-3'), 3.50 - 3.24 (m, 2H, H-1); 3.22 (br. s, OH); 3.15 (br. s, OH); 1.91 - 1.68 (m, 2H, H-2).

¹³C-NMR (75,5 MHz, CHLOROFORM-d) δ (ppm) = 173.5 (C_q, C-2'); 157.2 (C_q, C-4); 136.4 (C_q, C-6); 128.5/128.2/128.1 (CH, C-7 - C-9); 73.6 (CH, C-1'); 69.9 (CH, C-3); 66.0 (CH₂, C-5); 52.8 (CH₃, C-3'); 37.8 (CH₂, C-1); 33.8 (CH₂, C-2).

IR $\tilde{\nu}$ (cm⁻¹) = 3536, 3425, 3318, 2952, 2930, 2887, 1727, 1687, 1544, 1453, 1304, 1242, 1211, 1145, 1122, 1093, 1060, 1040, 1022, 1003, 983, 967, 937, 914, 871, 779, 746, 730, 697.

MS (EI, 70 eV); m/z (%) = 297 (10) [M⁺], 208 (6), 190 (6), 164 (3), 145 (4), 127 (8), 108 (39), 91 (100), 79 (4), 65 (6).

2.5.2.5 *rac*-Methyl-5-(((benzyloxy)carbonyl)amino)-2,3-dihydroxypentanoat (358)**358**C₁₄H₁₉NO₆

M: 297,31 g/mol

1 g **347** (3,80 mmol, 1 eq) wird in 5 ml Aceton vorgelegt und auf 0 °C gekühlt. Die Lösung wird mit 28 µg K₂OsO₄·2 H₂O (76 µm, 0,02 eq) und 1,02 ml NMO-Lösung (50% in H₂O, 4,94 mmol, 1,3 eq) versetzt. Das Gemisch wird zwei Stunden bei 0 °C gerührt und dann mit 3,353 g Na₂SO₃ (26,6 mmol, 7 eq) in 10 ml H₂O versetzt.

Nach einer halben Stunde werden die Phasen getrennt und die wässrige Phase mit EtOAc (3 x 20 ml) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden mit gesättigter NaCl-Lösung (2 x 20 ml) gewaschen und über Na₂SO₄ getrocknet. Das Lösungsmittel wird am Rotationsverdampfer entfernt.

Die Aufreinigung erfolgt via Säulenchromatographie (l = 15 cm, d = 5 cm, Laufmittel: CH₂Cl₂/MeOH 15:1).

Ausbeute: 1,126 g weißer Feststoff (3,79 mmol, 100%).

Schmelzpunkt: 49 °C.

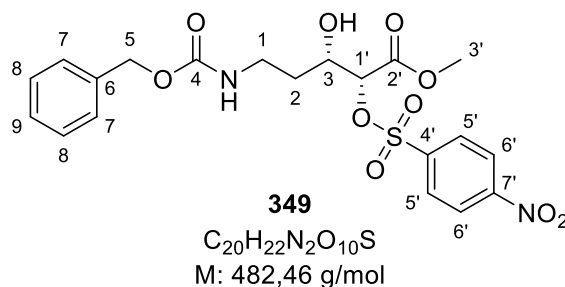
¹H-NMR (500 MHz, CHLOROFORM-d) δ (ppm) = 7.37 - 7.27 (m, 5H, H-7 - H-9); 5.35 (t, 1H, J = 5.5 Hz, NH); 5.07 (s, 2H, H-5); 4.08 (s, ½ H, H-1' Isomer); 4.05 (s, ½ H, H-1' Isomer); 3.99 (t, ½ H, J = 2.9 Hz, H-3 Isomer); 3.97 (t, ½ H, J = 2.7 Hz, H-3 Isomer); 3.76 (s, 3H, H-3'); 3.62/3.61 (br. s, je ½ H, OH); 3.53/3.51 (br. s, je ½ H, OH); 3.44 - 3.24 (m, 2H, H-1); 1.87 - 1.66 (m, 2H, H-2).

¹³C-NMR (75,5 MHz, CHLOROFORM-d) δ (ppm) = 173.5 (C_q, C-2'); 157.0 (C_q, C-4); 136.4 (C_q, C-6); 128.4/128.1/128.0 (CH, C-7 - C-9); 73.7 (CH, C-1'); 70.0 (CH, C-3); 66.8 (CH₂, C-5); 52.6 (CH₃, C-3'); 37.7 (CH₂, C-1); 33.5 (CH₂, C-2).

IR $\tilde{\nu}$ (cm⁻¹) = 3502, 3405, 3364, 2951, 1738, 1689, 1522, 1444, 1378, 1331, 1251, 1207, 1120, 1096, 1062, 1041, 1006, 979, 960, 920, 872, 815, 771, 749, 700, 715.

MS (EI, 70 eV); m/z (%) = 297 (23) [M⁺], 236 (5), 208 (16), 190 (14), 164 (5), 145 (9), 127 (20), 108 (88), 91 (100), 79 (7), 65 (11), 59 (2), 33 (3).

2.5.2.6 Methyl-(2R,3S)-5-(((benzyloxy)carbonyl)amino)-3-hydroxy-2-(((4-nitrophenyl)sulfonyl)oxy)pentanoat (**349**)



267 mg **348** (0,928 mmol, 1 eq) werden in 10,5 ml CH₂Cl₂ vorgelegt und auf 0 °C gekühlt. Die Lösung wird mit 219 mg NsCl (0,928 mmol, 1 eq) und 274 µl NEt₃ (1,976 mmol, 2 eq) versetzt. Das Reaktionsgemisch wird 19 Stunden bei 4 °C gerührt.

Das Lösungsmittel wird am Rotationsverdampfer entfernt und der Rückstand in 15 ml EtOAc aufgenommen. Die organische Phase wird mit 3 ml 0,5 M HCl, 3 ml gesättigter NaHCO₃-Lösung und 3 ml gesättigter NaCl-Lösung gewaschen und über Na₂SO₄ getrocknet.

Das Lösungsmittel wird am Rotationsverdampfer entfernt.

Die Aufreinigung erfolgt via Säulenchromatographie (l = 15 cm, d = 3 cm, Laufmittel: Hexan/EtOAc 1:1).

Ausbeute: 0,192 g weißer Feststoff (0,398 mmol, 43%).

Schmelzpunkt: 122 °C.

Drehwert: $[\alpha]_D^{22} = -1,3$ ($c = 10 \frac{mg}{ml}$ in *Methanol*).

¹H-NMR (300 MHz, CHLOROFORM-d) δ (ppm) = 8.39 (dt, 2H, J = 8.9 Hz, 2.0 Hz, H-6'); 8.17 (d, 2H, J = 8.8 Hz, H-5'); 7.39 - 7.31 (m, 5H, H-7 - H-9); 5.19 (t, 1H, J = 6.3 Hz, NH); 5.10 (s, 2H, H-5); 5.02 (d, 1H, J = 3.1 Hz, H-1'); 4.21 - 4.15 (m, 1H, H-3); 3.77 (br. s, OH); 3.71 (s, 3H, H-3'); 3.62 (d, 1H, J = 6.2 Hz, OH), 3.58 - 3.48 (m, 1H, H-1a); 3.25 (dq, 1H, J = 14.7 Hz, 4.9 Hz, H-1b); 1.79 (ddt, 1H, J = 14.4 Hz, 10.3 Hz, 4.4 Hz, H-2a); 1.70 - 1.61 (m, 1H, H-2b).

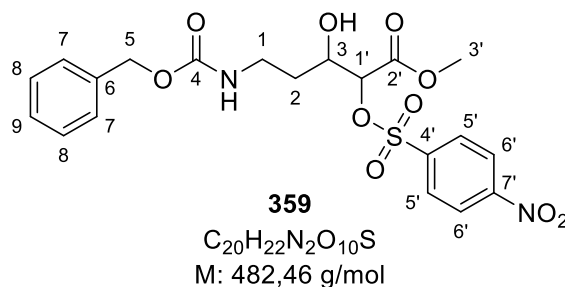
¹³C-NMR (75,5 MHz, CHLOROFORM-d) δ (ppm) = 167.0 (C_q, C-2'); 157.4 (C_q, C-4); 150.9/141.9 (C_q, C-4'/C-7'); 136.1 (C_q, C-6); 129.5/128.6/128.3/128.1/124.2 (CH, CH_{arom.}); 81.0 (CH, C-1'); 68.4 (CH, C-3); 67.2 (CH₂, C-5); 53.0 (CH₃, C-3'); 37.2 (CH₂, C-1); 33.6 (CH₂, C-2).

IR $\tilde{\nu}$ (cm⁻¹) = 3259, 3073, 2956, 1767, 1685, 1609, 1530, 1443, 1409, 1371, 1350, 1313, 1269, 1256, 1212, 1188, 1131, 1110, 1096, 1042, 1012, 982, 947, 924, 851, 824, 754, 738, 683.

MS (EI, 70 eV); m/z (%) = 482 (1) [M⁺], 369 (3), 357 (5), 310 (6), 293 (8), 279 (52), 263 (6), 234 (7), 220 (73), 203 (6), 176 (89), 144 (28), 128 (2), 107 (6), 91 (100), 79 (13), 65 (28), 44 (22).

HRMS (ESI) m/z : [M+H]⁺ berechnet für C₂₀H₂₃N₂O₁₀S⁺: 483,10679, gefunden: 483,10613. [M+H]⁺ berechnet für C₂₀H₂₂N₂NaO₁₀S⁺: 505,08874, gefunden: 505,08795.

2.5.2.7 *rac*-Methyl-5-(((benzyloxy)carbonyl)amino)-3-hydroxy-2-(((4-nitrophenyl)sulfonyl)oxy)pentanoat (**359**)



130 mg **358** (0,44 mmol, 1 eq) werden in 5 ml CH_2Cl_2 vorgelegt und auf 0 °C gekühlt. Die Lösung wird mit 100 mg $NaCl$ (0,44 mmol, 1 eq) und 120 μ l NEt_3 (0,88 mmol, 2 eq) versetzt. Das Reaktionsgemisch wird 19 Stunden bei 4 °C gerührt.

Das Lösungsmittel wird am Rotationsverdampfer entfernt und der Rückstand in 5 ml EtOAc aufgenommen. Die organische Phase wird mit 3 ml 0,5 M HCl , 3 ml gesättigter $NaHCO_3$ -Lösung und 3 ml gesättigter $NaCl$ -Lösung gewaschen und über Na_2SO_4 getrocknet.

Das Lösungsmittel wird am Rotationsverdampfer entfernt.

Die Aufreinigung erfolgt via Säulenchromatographie (l = 15 cm, d = 2 cm, Laufmittel: Hexan/EtOAc 1:1).

Ausbeute: 0,12 g weißer Feststoff (0,26 mmol, 58%).

Schmelzpunkt: 119 °C.

1H -NMR (300 MHz, $CHCl_3$ -d) δ (ppm) = 8.39 (dt, 2H, J = 9.0 Hz, 2.3 Hz, H-6'); 8.17 (d, J = 8.9 Hz, 2H, H-5'), 7.41 - 7.29 (m, 5H, H-7 – H-9); 5.10 (s, 2H, H-5); 5.02 (br. d, J = 3.2 Hz, 2H, NH/H-1'); 4.24 - 4.13 (m, 1H, H-3), 3.71 (s, 3H, H-3'); 3.61 (br. d, J = 6,0 Hz, 1H, OH); 3.58 - 3.48 (m, 1H, H-1a); 3.30 - 3.21 (m, 1H, H-1b); 1.87 - 1.73 (m, 1H, H-2a); 1.72 - 1.60 (m, 2H, H-2b).

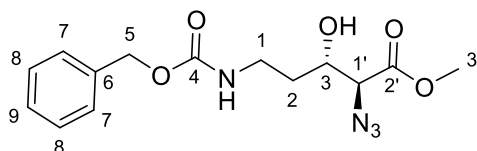
^{13}C -NMR (75,5 MHz, CHLOROFORM- d) δ (ppm) = 167.0 (C_q , C-2'); 157.4 (C_q , C-4); 150.9/141.9 (C_q , C-4'/C-7'); 136.1 (C_q , C-6); 129.5/128.6/128.3/128.1/124.2 (CH , $\text{CH}_{\text{arom.}}$); 81.0 (CH , C-1'); 68.4 (CH , C-3); 67.2 (CH_2 , C-5); 53.0 (CH_3 , C-3'); 37.2 (CH_2 , C-1); 33.6 (CH_2 , C-2).

IR $\tilde{\nu}$ (cm^{-1}) = 3261, 3067, 2950, 1767, 1685, 1612, 1554, 1531, 1450, 1407, 1371, 1350, 1313, 1269, 1256, 1212, 1189, 1131, 1096, 1042, 1012, 982, 947, 924, 851, 824, 754, 738, 699, 683.

MS (EI, 70 eV); m/z (%) = 482 (10) [M^+], 279 (3), 220 (3), 210 (2), 170 (26), 155 (4), 133 (18), 108 (15), 91 (50), 70 (21), 43 (100).

HRMS (ESI) m/z : [$\text{M}+\text{H}$] $^+$ berechnet für $\text{C}_{20}\text{H}_{23}\text{N}_2\text{O}_{10}\text{S}^+$: 483,10679, gefunden: 483,10607. [$\text{M}+\text{H}$] $^+$ berechnet für $\text{C}_{20}\text{H}_{22}\text{N}_2\text{NaO}_{10}\text{S}^+$: 505,08874, gefunden: 505,08741.

2.5.2.8 Methyl-(2S,3S)-2-azido-5-(((benzyloxy)carbonyl)amino)-3-hydroxypentanoat (**350**)



350

$\text{C}_{14}\text{H}_{18}\text{N}_4\text{O}_5$
M: 322,32 g/mol

192 mg **349** (0,398 mmol, 1 eq) werden in 5 ml absolutiertem DMF vorgelegt und mit 175 mg NaN_3 (2,686 mmol, 6,75 eq) versetzt. Das Gemisch wird 20 Stunden bei 60 °C gerührt.

Es werden 25 ml EtOAc und 25 ml H_2O zugegeben und die Phasen getrennt. Die wässrige Phase wird mit EtOAc (3 x 25 ml) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden mit H_2O (5 x 10 ml) und gesättigter NaCl-Lösung (2 x 25 ml) gewaschen und über Na_2SO_4 getrocknet. Das Lösungsmittel wird am Rotationsverdampfer entfernt.

Die Aufreinigung erfolgt via Säulenchromatographie (d = 2 cm, l = 15 cm, Laufmittel: Hexan/EtOAc 1:1).

Ausbeute: 0,12 g gelbes Öl (0,37 mmol, 93%).

Siedepunkt: Zersetzung > 300 °C.

Drehwert: $[\alpha]_D^{22} = -7,5$ ($c = 10 \frac{mg}{ml}$ in Chloroform).

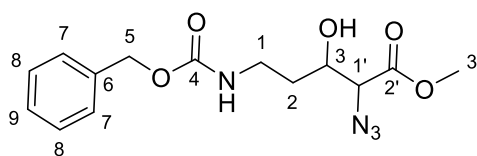
¹H-NMR (500 MHz, CHLOROFORM-d) δ (ppm) = 7.38 - 7.28 (m, 5H, H-7 - H-10); 5.38 (t, 1H, J = 5.9 Hz, NH); 5.07 (s, 2H, H-5); 4.01 - 3.96 (m, 1H, H-3); 3.96 (d, 1H, J = 5.3 Hz, H1'); 3.91 (br. s, 1H, OH); 3.78 (s, 3H, H-3'); 3.65 - 3.35 (m, 1H, H-1a); 3.33 - 3.17 (m, 1H, H-1b); 1.76 - 1.61 (m, 2H, H-2).

¹³C-NMR (75,5 MHz, CHLOROFORM-d) δ (ppm) = 169.3 (C_q, C-2'); 157.3 (C_q, C-4); 136.2 (C_q, C-6); 128.4/128.1/128.0 (CH, C-7 - C-9); 69.4 (CH, C-1'); 66.9 (CH₂, C-5); 66.1 (CH, C-3); 52.7 (CH₃, C-3'); 37.4 (CH₂, C-1); 33.1 (CH₂, C-2).

IR $\tilde{\nu}$ (cm⁻¹) = 3372, 2955, 2108, 1693, 1522, 1455, 1437, 1247, 1210, 1177, 1138, 1095, 1026, 776, 737, 697.

MS (EI, 70 eV); m/z (%) = 322 (1) [M⁺], 279 (3), 208 (7), 156 (3), 120 (4), 108 (52), 91 (100), 79 (11), 65 (11), 57 (3), 39 (3).

2.5.2.9 *rac*-Methyl-2-azido-5-(((benzyloxy)carbonyl)amino)-3-hydroxypentanoat (360)



360
C₁₄H₁₈N₄O₅
M: 322,32 g/mol

0,83 g **359** (1,72 mmol, 1 eq) werden in 30 ml absolutiertem DMF vorgelegt und mit 0,755 g NaN_3 (11,61 mmol, 6,75 eq) versetzt. Das Gemisch wird 20 Stunden bei 60 °C gerührt.

Es werden 90 ml EtOAc und 90 ml H_2O zugegeben und die Phasen getrennt. Die wässrige Phase wird mit EtOAc (3 x 90 ml) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden mit H_2O (5 x 45 ml) und gesättigter NaCl-Lösung (2 x 45 ml) gewaschen und über Na_2SO_4 getrocknet. Das Lösungsmittel wird am Rotationsverdampfer entfernt.

Die Aufreinigung erfolgt via Säulenchromatographie (d = 2 cm, l = 15 cm, Laufmittel: Hexan/EtOAc 1:1).

Ausbeute: 0,548 g gelbes Öl (1,70 mmol, 99%).

Siedepunkt: Zersetzung > 310 °C.

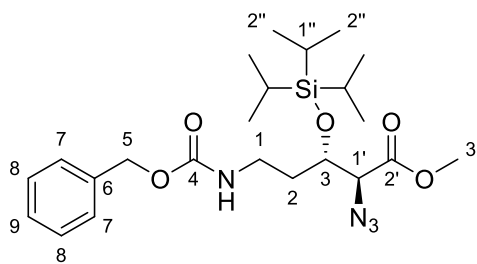
^1H -NMR (500 MHz, CHLOROFORM-d) δ (ppm) = 7.38 - 7.31 (m, 5H, H-7 - H-10); 5.11 (s, 2H, H-5); 5.08 (br. s, 1H, NH); 4.05 - 3.95 (m, 2H, H-3, H-1'); 3.82 (s, 3H, H-3'); 3.71 (d, J = 4.7 Hz, 1H, OH); 3.62 - 3.46 (m, 1H, H-1a); 3.29 - 3.18 (m, 1H, H-1b); 1.77 - 1.66 (m, 2H, H-2).

^{13}C -NMR (75,5 MHz, CHLOROFORM-d) δ (ppm) = 169.3 (C_q , C-2'); 147.9 (C_q , C-4); 136.3 (C_q , C-6); 128.6/128.2/128.1 (CH, C-7 - C-9); 69.3 (CH, C-1'); 67.1 (CH_2 , C-5); 66.1 (CH, C-3); 52.8 (CH_3 , C-3'); 37.4 (CH_2 , C-1); 33.3 (CH_2 , C-2).

IR $\tilde{\nu}$ (cm^{-1}) = 3355, 3020, 2954, 2109, 1695, 1521, 1455, 1437, 1246, 1212, 1180, 1138, 1112, 1026, 1005, 910, 750, 696, 666.

MS (EI, 70 eV); m/z (%) = 322 (1) [M^+], 279 (2), 220 (10), 208 (5), 156 (2), 138 (5), 120 (3), 108 (40), 91 (100), 79 (9), 65 (14), 59 (2), 39 (3).

2.5.2.10 Methyl-(2S,3S)-2-azido-5-(((benzyloxy)carbonyl)amino)-3-(((triisopropylsilyl)oxy)pentanoat (351)

**351**

$C_{23}H_{38}N_4O_5Si$
M: 478,67 g/mol

0,552 g **350** (1,71 mmol, 1 eq) werden in 20 ml absolutiertem CH_2Cl_2 vorgelegt und auf 0 °C gekühlt. Die Lösung wird mit 0,4 ml 2,6-Lutidin (3,43 mmol, 2 eq) und 0,92 ml TIPSOTf (3,34 mmol, 2 eq) versetzt.

Nach 22 Stunden Reaktionszeit werden 25 ml gesättigte NH_4Cl -Lösung zugegeben und die Phasen getrennt. Die wässrige Phase wird mit CH_2Cl_2 (3 x 25 ml) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden mit gesättigter $NaCl$ -Lösung (2 x 50 ml) gewaschen und über Na_2SO_4 getrocknet. Das Lösungsmittel wird am Rotationsverdampfer entfernt.

Die Aufreinigung erfolgt via Säulenchromatographie (l = 15 cm, d = 4 cm, Laufmittel: Hexan/EtOAc 9:1).

Ausbeute: 0,548 g klares Öl (1,14 mmol, 67%).

Siedepunkt: 300 °C.

Drehwert: $[\alpha]_D^{22} = -7,5$ ($c = 10 \frac{mg}{ml}$ in Chloroform).

1H -NMR (500 MHz, $CHCl_3$ -d) δ (ppm) = 7.40 - 7.28 (m, 5H, H-7 - H-9); 5.06 (s, 2H, H-5); 4.91 (br. t, 1H, J = 4.6 Hz, NH); 4.41 - 4.35 (m, 1H, H-3); 4.23 (d, 1H, J = 3.2 Hz, H-1'); 3.73 (s, 3H, H-3'); 3.38 - 3.23 (m, 2H, H-1); 1.91 - 1.77 (m, 2H, H-2); 1.08 (s, 18H, H-2''); 0.91 - 0.81 (m, 3H, H-1'').

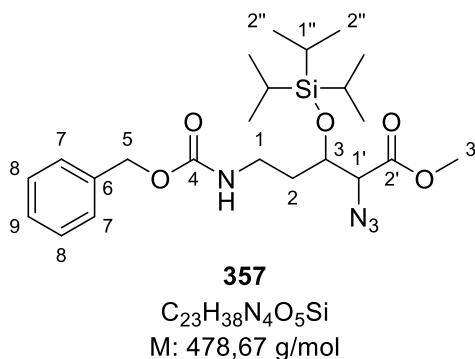
^{13}C -NMR (75,5 MHz, CHLOROFORM- d) δ (ppm) = 168.3 (C_q , C-2'); 156.1 (C_q , C-4); 136.4 (C_q , C-6); 128.4/127.7 (CH, C-7 - C-9); 71.4 (CH, C-3); 66.5 (CH, C-1'); 66.3 (CH_2 , C-5); 52.3 (CH_3 , C-3'); 37.1 (CH_2 , C-1); 33.3 (CH_2 , C-2); 17.7 (CH_3 , C-2''); 12.3 (CH, C-1'').

IR $\tilde{\nu}$ (cm^{-1}) = 3354, 2945, 2868, 2109, 1701, 1521, 1456, 1434, 1245, 1204, 1117, 1066, 998, 918, 882, 776, 735, 679.

MS (EI, 70 eV); m/z (%) = 478 (1) [M^+], 435 (47), 407 (6), 391 (6), 364 (6), 331 (7), 316 (7), 299 (4), 256 (5), 244 (14), 213 (17), 186 (5), 157 (14), 145 (20), 120 (15), 91 (100), 75 (18), 59 (15), 43 (3).

HRMS (ESI) m/z : [$\text{M}+\text{H}$] $^+$ berechnet für $\text{C}_{23}\text{H}_{39}\text{N}_4\text{O}_5\text{Si}^+$: 479,26842, gefunden: 479,26782. [$\text{M}+\text{H}$] $^+$ berechnet für $\text{C}_{23}\text{H}_{38}\text{N}_4\text{NaO}_5\text{Si}^+$: 501,25037, gefunden: 501,24900.

2.5.2.11 *rac*-Methyl-2-azido-5-(((benzyloxy)carbonyl)amino)-3-(((triisopropylsilyl)oxy)pentanoat (375)



0,950 g **360** (2,95 mmol, 1 eq) werden in 30 ml absolutiertem CH_2Cl_2 vorgelegt und auf 0 °C gekühlt. Die Lösung wird mit 0,69 ml 2,6-Lutidin (5,90 mmol, 2 eq) und 1,2 ml TIPSOTf (4,42 mmol, 1,5 eq) versetzt.

Nach 23 Stunden Reaktionszeit werden 40 ml gesättigte NH_4Cl -Lösung zugegeben und die Phasen getrennt. Die wässrige Phase wird mit CH_2Cl_2 (3 x 40 ml) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden mit gesättigter NaCl -Lösung (2 x 80 ml)

gewaschen und über Na_2SO_4 getrocknet. Das Lösungsmittel wird am Rotationsverdampfer entfernt.

Die Aufreinigung erfolgt via Säulenchromatographie ($l = 15 \text{ cm}$, $d = 4 \text{ cm}$, Laufmittel: Hexan/EtOAc 9:1).

Ausbeute: 0,954 g klares Öl (2,01 mmol, 68%).

Siedepunkt: 315 °C.

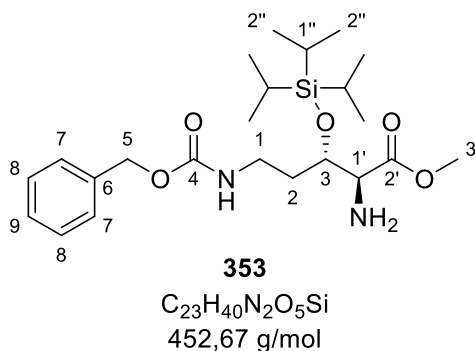
^1H -NMR (500 MHz, CHLOROFORM-d) δ (ppm) = 7.37 - 7.28 (m, 5H, H-7 - H-9); 5.09 (s, 2H, H-5); 4.96 (s, br, 1H, NH); 4.42 - 4.33 (m, 1H, H-3); 4.22 (d, 1H, $J = 3.6 \text{ Hz}$, H-1'); 3.77 (s, 3H, H-3'); 3.37 - 3.20 (m, 2H, H-1); 1.90 - 1.77 (m, 2H, H-2); 1.11 - 1.01 (m, 21H, H-2'', H-1'').

^{13}C -NMR (75,5 MHz, CHLOROFORM-d) δ (ppm) = 168.5 (C_q , C-2'); 156.2 (C_q , C-4); 136.6 (C_q , C-6); 128.4/128.0 (CH, C-7 - C-9); 71.6 (CH, C-3); 66.9 (CH, C-1'); 66.6 (CH_2 , C-5); 52.7 (CH_3 , C-3'); 37.3 (CH_2 , C-1); 33.5 (CH_2 , C-2); 18.0 (CH_3 , C-2''); 12.6 (CH, C-1'').

IR $\tilde{\nu}$ (cm^{-1}) = 3342, 2945, 2867, 2109, 1704, 1517, 1456, 1437, 1245, 1206, 1177, 1117, 1066, 1014, 998, 919, 882, 815, 776, 735, 696, 679, 654, 574, 553.

HRMS (ESI) m/z : $[\text{M}+\text{H}]^+$ berechnet für $\text{C}_{23}\text{H}_{39}\text{N}_4\text{O}_5\text{Si}^+$: 479,26842, gefunden: 479,26790. $[\text{M}+\text{H}]^+$ berechnet für $\text{C}_{23}\text{H}_{38}\text{N}_4\text{NaO}_5\text{Si}^+$: 501,25037, gefunden: 501,24904.

2.5.2.12 Methyl-(2S,3S)-2-amino-5-(((benzyloxy)carbonyl)amino)-3-(((triisopropylsilyl)oxy)pentanoat (353)



1.

0,487 g **351** (1,02 mmol, 1 eq) werden in 15 ml THF vorgelegt und mit 0,294 g Triphenylphosphin (1,12 mmol, 1,1 eq) versetzt. Das Reaktionsgemisch wird 24 Stunden bei Raumtemperatur gerührt.

2.

Sobald der Umsatz komplett ist, werden 0,5 ml H₂O zugegeben. Nach zwei Tagen rühren bei Raumtemperatur wird das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer abgezogen.

Die Aufreinigung erfolgt via Säulenchromatographie (d = 3 cm, l = 15 cm, Laufmittel: EtOAc/Hexan 3:1).

Ausbeute: 0,435 g klares Harz (0,96 mmol, 94% über zwei Stufen).

Siedepunkt: Zersetzung > 340 °C.

Drehwert: $[\alpha]_D^{22} = -15,3$ ($c = 10 \frac{mg}{ml}$ in Chloroform).

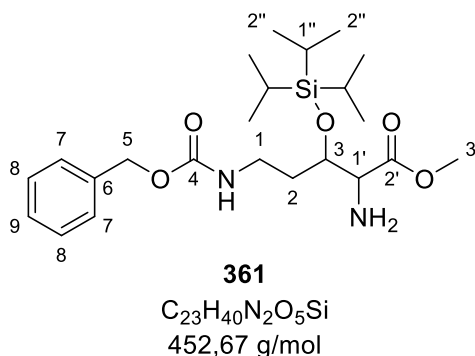
¹H-NMR (500 MHz, CHLOROFORM-d) δ (ppm) = 7.31 - 7.15 (m, 5H, H-7 - H-9); 5.63 (br. t, 1H, J = 4.9 Hz, NH); 5.00 (s, 2H, H-5); 4.21 - 4.11 (m, 1H, H-3); 3.66 (d, 1H, J = 3.8 Hz, H-1'); 3.61 (s, 3H, H-3'); 3.28 - 3.13 (m, 2H, H-1); 1.81 - 1.56 (m, 2H, H-2); 1.68 (s, 2H, NH₂); 1.06 - 0.91 (m, 21H, H-2'', H-1'').

^{13}C -NMR (75,5 MHz, CHLOROFORM- d) δ (ppm) = 172.8 (C_q , C-2'); 156.1 (C_q , C-4); 136.6 (C_q , C-6); 128.2/127.7 (CH, C-7 - C-9); 72.4 (CH, C-3); 66.1 (CH_2 , C-5); 59.0 (CH, C-1'); 51.2 (CH_3 , C-3'); 37.2 (CH_2 , C-1); 32.7 (CH_2 , C-2); 17.8 (CH_3 , C-2''); 12.4 (CH, C-1'').

IR $\tilde{\nu}$ (cm^{-1}) = 3327, 2945, 2866, 1717, 1525, 1456, 1385, 1366, 1244, 1173, 1095, 1062, 997, 920, 882, 817, 775, 733, 696, 677.

MS (EI, 70 eV); m/z (%) = 452 (2) [M^+], 435 (3), 409 (52), 391 (15), 364 (39), 349 (2), 333 (4), 301 (9), 258 (5), 241 (11), 228 (9), 213 (80), 186 (8), 174 (5), 157 (32), 146 (9), 128 (8), 115 (10), 91 (100), 75 (9), 59 (8), 41 (2).

2.5.2.13 *rac*-Methyl-2-amino-5-(((benzyloxy)carbonyl)amino)-3-(((triisopropylsilyl)oxy)pentanoat (361)



1.

0,39 g **357** (0,81 mmol, 1 eq) werden in 10 ml THF vorgelegt und mit 0,235 g Triphenylphosphin (0,89 mmol, 1,1 eq) versetzt. Das Reaktionsgemisch wird 23 Stunden bei Raumtemperatur gerührt.

2.

Sobald der Umsatz komplett ist, werden 0,4 ml H_2O zugegeben. Nach zwei Tagen rühren bei Raumtemperatur wird das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer abgezogen.

Die Aufreinigung erfolgt via Säulenchromatographie (d = 3 cm, l = 15 cm, Laufmittel: EtOAc/Hexan 3:1).

Ausbeute: 0,358 g klares Harz (0,79 mmol, 98% über zwei Stufen).

Siedepunkt: Zersetzung > 340 °C.

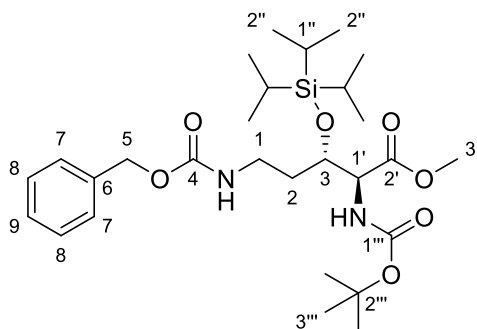
¹H-NMR (500 MHz, CHLOROFORM-d) δ (ppm) = 7.30 - 7.24 (m, 5H, H-7 - H-9); 5.49 (br. s, 1H, NH); 5.07 (s, 2H, H-5); 4.28 - 4.18 (m, 1H, H-3); 3.72 (d, 1H, J = 3.9 Hz, H-1'); 3.69 (s, 3H, H-3'); 3.28 (q, 2H, J = 6.3 Hz, H-1); 1.81 - 1.67 (m, 2H, H-2); 1.68 (s, 2H, NH₂); 1.14 - 0.99 (m, 21H, H-2'', H-1'').

¹³C-NMR (75,5 MHz, CHLOROFORM-d) δ (ppm) = 173.0 (C_q, C-2'); 156.2 (C_q, C-4); 136.7 (C_q, C-6); 128.4/127.9 (CH, C-7 - C-9); 72.5 (CH, C-3); 66.4 (CH₂, C-5); 59.2 (CH, C-1'); 51.2 (CH₃, C-3'); 37.3 (CH₂, C-1); 32.8 (CH₂, C-2); 18.0 (CH₃, C-2''); 12.6 (CH, C-1'').

IR $\tilde{\nu}$ (cm⁻¹) = 3332, 2944, 2893, 2867, 1718, 1527, 1456, 1384, 1244, 1173, 1095, 1062, 1013, 997, 919, 882, 818, 775, 734, 696, 677, 653, 609, 563, 556.

MS (EI, 70 eV); m/z (%) = 452 (1) [M⁺], 435 (2), 409 (40), 391 (12), 364 (29), 249 (2), 333 (4), 301 (4), 277 (2), 258 (4), 241 (5), 228 (7), 218 (11), 213 (61), 186 (5), 174 (4), 157 (20), 146 (7), 128 (7), 115 (8), 91 (100), 75 (12), 59 (12), 43 (3).

2.5.2.14 Methyl-(2S,3S)-5-(((benzyloxy)carbonyl)amino)-2-((tert-butoxycarbonyl)amino)-3-(((triisopropylsilyl)oxy)pentanoat (354)

**354**

C₂₈H₄₈N₂O₇Si
M: 552,78 g/mol

0,372 g **353** (0,82 mmol, 1 eq) werden in 7 ml THF gelöst und mit 0,207 g Boc₂O (0,90 mmol, 1,1 eq) versetzt. Das Reaktionsgemisch wird 23 Stunden bei Raumtemperatur gerührt und das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer entfernt.

Die Aufreinigung erfolgt via Säulenchromatographie (d = 3 cm, l = 15 cm, Laufmittel: Hexan/EtOAc 6:1).

Ausbeute: 0,438 g klares Harz (0,79 mmol, 96%).

Siedepunkt: 320 °C.

Drehwert: $[\alpha]_D^{22} = -45,1$ ($c = 10 \frac{\text{mg}}{\text{ml}}$ in Chloroform).

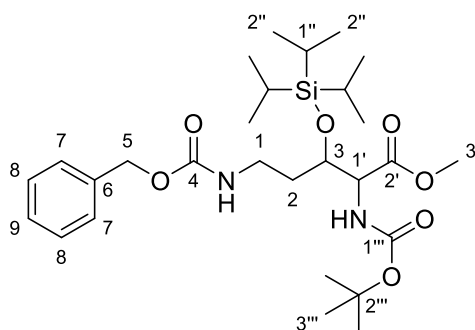
¹H-NMR (500 MHz, CHLOROFORM-d) δ (ppm) = 7.34 - 7.28 (m, 5H, H-7 - H-9); 5.80 (br. s, 1H, NH); 5.55 (br. s, 1H, NH); 5.03 (s, 2H, H-5); 4.41 - 4.30 (m, 1H, H-1'); 4.21 - 4.08 (m, 1H, H-3); 3.66 (s, 3H, H-3'); 3.55 - 3.45 (m, 1H, H-1a); 3.28 - 3.15 (m, 1H, H-1b); 1.98 - 1.80 (m, 2H, H-2); 1.38 (s, 9H, H-3'''); 1.00 - 0.85 (m, 21H, H-2'', H-1'').

¹³C-NMR (75,5 MHz, CHLOROFORM-d) δ (ppm) = 169.6 (C_q, C-2'); 156.2 (C_q, C-4); 155.1 (C_q, C-1'''); 136.7 (C_q, C-6); 128.2/127.6 (CH, C-7 - C-9); 79.8 (C_q, C-2''); 72.9 (CH, C-3); 66.0 (CH₂, C-5); 57.1 (CH, C-1'); 51.8 (CH₃, C-3'); 37.5 (CH₂, C-1); 34.0 (CH₂, C-2); 28.0 (CH₃, C-3'''); 17.6 (CH₃, C-2''); 12.6 (CH, C-1'').

IR $\tilde{\nu}$ (cm⁻¹) = 3346, 2944, 2667, 1712, 1497, 1455, 1367, 1243, 1208, 1161, 1115, 1061, 1027, 998, 919, 882, 776, 733, 696, 679, 655, 612, 555.

MS (EI, 70 eV); m/z (%) = 552 (1) [M⁺], 478 (5), 452 (72), 434 (10), 408 (19), 390 (6), 363 (20), 344 (5), 300 (4), 257 (4), 218 (12), 213 (45), 186 (4), 157 (10), 120 (4), 91 (100), 57 (16), 41 (3).

2.5.2.15 Methyl-(2S,3S)-5-(((benzyloxy)carbonyl)amino)-2-((tert-butoxycarbonyl)-amino)-3-(((triisopropylsilyl)oxy)pentanoat (362)



362

C₂₈H₄₈N₂O₇Si
M: 552,78 g/mol

0,708 g **361** (1,68 mmol, 1 eq) werden in 13,5 ml THF gelöst und mit 0,402 g Boc₂O (1,86 mmol, 1,1 eq) versetzt. Das Reaktionsgemisch wird 24 Stunden bei Raumtemperatur gerührt und das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer entfernt.

Die Aufreinigung erfolgt via Säulenchromatographie (d = 3 cm, l = 15 cm, Laufmittel: Hexan/EtOAc 6:1).

Ausbeute: 0,928 g klares Harz (1,68 mmol, 100% über zwei Stufen).

Siedepunkt: 320 °C.

$^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, CHLOROFORM- d) δ (ppm) = 7.38 - 7.28 (m, 5H, H-7 - H-9); 5.56 (br. s, 1H, NH); 5.54 (br. s, 1H, NH); 5.10 (s, 2H, H-5); 4.41 - 4.43 (m, 1H, H-1'); 4.24 - 4.16 (m, 1H, H-3); 3.74 (s, 3H, H-3'); 3.57 - 3.47 (m, 1H, H-1a); 3.31 - 3.17 (m, 1H, H-1b); 1.99 - 1.88 (m, 2H, H-2); 1.43 (s, 9H, H-3''); 1.07 - 0.94 (m, 21H, H-2'', H-1'').

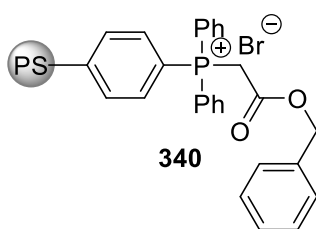
$^{13}\text{C-NMR}$ (75,5 MHz, CHLOROFORM- d) δ (ppm) = 169.8 (C_q , C-2'); 156.4 (C_q , C-4); 155.3 (C_q , C-1''); 136.9 (C_q , C-6); 128.4/127.8 (CH, C-7 - C-9); 80.5 (C_q , C-2''); 73.3 (CH, C-3); 66.3 (CH_2 , C-5); 57.3 (CH, C-1'); 51.2 (CH_3 , C-3'); 37.7 (CH_2 , C-1); 34.3 (CH_2 , C-2); 28.3 (CH_3 , C-3''); 18.0 (CH_3 , C-2''); 12.6 (CH, C-1'').

IR $\tilde{\nu}$ (cm^{-1}) = 3366, 2945, 2868, 1711, 1497, 1456, 1367, 1243, 1209, 1161, 1115, 1061, 1627, 998, 919, 882, 753, 734, 696, 679, 568.

MS (EI, 70 eV); m/z (%) = 552 (1) [M^+], 477 (4), 452 (61), 433 (9), 408 (16), 390 (6), 363 (20), 344 (5), 332 (4), 300 (4), 257 (4), 217 (10), 213 (45), 157 (11), 128 (6), 120 (7), 92 (12), 91 (100), 74 (8), 57 (24), 42 (5).

2.6 Synthese von polymergebundenem Ketenylidetriphenylphosphoran (26a) und Umsatz zum 3-Acylylid

2.6.1 Polymergebundenenes Carbobenzyloxymethyltriphenylphosphoniumbromid (340)



3 g Triphenylphosphinpolystyrol (**338**) (Beladungsgrad: 3 mmol/g, 9 mmol, 1 eq) werden in einem Festphasenreaktor mit Fritte vorgelegt und eine halbe Stunde in 15 ml absolutiertem THF quellen gelassen. Das Lösungsmittel wird entfernt und eine Lösung aus 5,9 ml Bromessigsäurebenzylester (36 mmol, 4 eq) in 12 ml absolutiertem THF zum gequollenen Harz gegeben. Das Reaktionsgemisch wird 24 Stunden bei Raumtemperatur geschüttelt.

Das Harz wird filtriert, mit absolutierten Lösungsmitteln gewaschen (3 x 9 ml THF, 2 x 9 ml Et₂O, 3 x 9 ml CH₂Cl₂, 2 x 9 ml Toluol) und im Hochvakuum getrocknet.

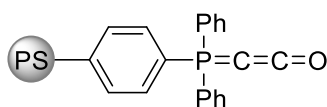
Das Produkt wird als beiges Harz erhalten.

Umsatz: 99% (bestimmt durch Massenzunahme).

IR $\tilde{\nu}$ (cm⁻¹) = 3047, 2925, 2854, 1729, 1589, 1436, 1303, 1262, 1111, 997, 827, 731, 689, 560.

Die Analytik entspricht der Literatur.^[21b]

2.6.2 Polymergebundenes Ketenylidentriphenylphosphoran (26a)



26a

2,53 g **340** (4,5 mmol, 1 eq) werden mit 4 ml absolutiertem Benzol und 4 ml absolutiertem THF gewaschen und mit 11,25 ml LiHMDS-Lösung (1 M in THF, 11,25 mmol, 2,5 eq) und 2,5 ml Benzol versetzt. Es tritt eine Schwarzfärbung des Harzes auf.

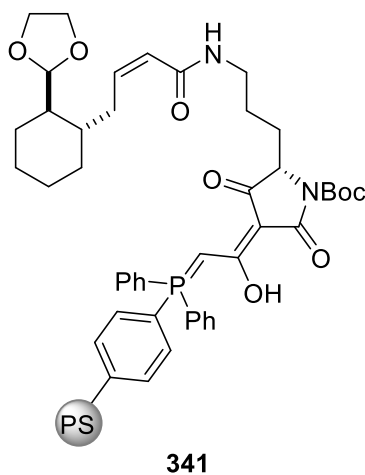
Das Reaktionsgemisch wird 24 Stunden bei Raumtemperatur geschüttelt. Das Harz wird filtriert, mit absolutierten Lösungsmitteln gewaschen (2 x 8 ml Toluol, 2 x 8 ml THF, 1 x 8 ml CH₂Cl₂, 2 x 8 ml Benzol) und im Hochvakuum getrocknet.

Ausbeute: 2,30 g gelbes Harz (98%).

IR $\tilde{\nu}$ (cm⁻¹) = 3037, 2934, 2083, 1599, 1479, 1436, 1186, 1104, 1051, 956, 882, 829, 746, 679, 571, 558.

Die Analytik entspricht der Literatur. ^[21b]

2.6.3 Polymergebundenes *tert*-Butyl-(1,3-dioxolan-2-yl)cyclohexyl)but-2-enamido)-propyl)-4-(1-hydroxy-2-(triphenylphosphanylidene)ethyliden)-3,5-dioxopyrrolidin-1-carboxylat (341)



0,37 g **26a** (1 mmol, 4 eq) werden in 6 ml absolutiertem THF suspendiert und mit 0,119 g **323** (0,25 mmol, 1 eq), gelöst in 1 ml THF versetzt. Das Reaktionsgemisch wird 24 Stunden bei Raumtemperatur geschüttelt.

Das Harz wird filtriert, gewaschen (2 x 6 ml THF, 2 x 6 ml CH₂Cl₂) und im Hochvakuum getrocknet.

Ausbeute: 300 mg (0,6 mmol, 61%).

IR $\tilde{\nu}$ (cm⁻¹) = 3042, 2925, 1724, 1621, 1588, 1436, 1379, 1333, 1183, 1105, 1059, 886, 8267, 747, 720, 691, 575, 560.

Literaturverzeichnis

- [1] The Nobel Assembly at Karolinska Institutet, *The Nobel Prize in Physiology or Medicine 2015 - Pressemitteilung* **2015**. Verfügbar unter https://www.nobelprize.org/nobel_prizes/medicine/laureates/2015/press.html [zuletzt aufgerufen am 18.08.2017].
- [2] S. Ōmura, K. Shiomi, *Pure Appl. Chem.*, Vol. 79, **2007**, p. 581.
- [3] N. J. White, *Antimicrob. Agents Chemother.* **1997**, 41, 1413-1422.
- [4] D. J. Newman, G. M. Cragg, *J. Nat. Prod.* **2016**, 79, 629-661.
- [5] S. P. Gunasekera, M. Gunasekera, P. McCarthy, *J. Org. Chem.* **1991**, 56, 4830-4833.
- [6] C. Ruiz, K. Valderrama, S. Zea, L. Castellanos, *Mar. Biotechnol.* **2013**, 15, 571-583.
- [7] a) M. Winterer, *Masterarbeit, Universität Bayreuth* **2011**; b) M. Winterer, *Dissertation, Universität Bayreuth* **2017**.
- [8] a) D. J. Duchamp, A. R. Branfman, A. C. Button, K. L. Rinehart, *J. Am. Chem. Soc.* **1973**, 95, 4077-4078; b) K. L. Rinehart, F. A. MacKellar, M. F. Grostic, E. C. Olson, R. J. Wnuk, A. R. Branfman, *J. Am. Chem. Soc.* **1971**, 93, 4943-4945.
- [9] Z.-J. Lin, Z.-Y. Lu, T.-J. Zhu, Y.-C. Fang, Q.-Q. Gu, W.-M. Zhu, *Chem. Pharm. Bull.* **2008**, 56, 217-221.
- [10] H. T. Shigeura, C. N. Gordon, *Biochem.* **1963**, 2, 1132-1137.
- [11] P. R. Graupner, A. Carr, E. Clancy, J. Gilbert, K. L. Bailey, J.-A. Derby, B. C. Gerwick, *J. Nat. Prod.* **2003**, 66, 1558-1561.
- [12] a) K. L. Rinehart, J. R. Beck, D. B. Borders, T. H. Kinstle, D. Krauss, *J. Am. Chem. Soc.* **1963**, 85, 4038-4039; b) K. L. Rinehart, J. R. Beck, W. W. Epstein, L. D. Spicer, *J. Am. Chem. Soc.* **1963**, 85, 4035-4037; c) K. L. Rinehart, D. B. Borders, *J. Am. Chem. Soc.* **1963**, 85, 4037-4038.
- [13] S.-W. Yang, R. Mierzwa, J. Terracciano, M. Patel, V. Gullo, N. Wagner, B. Baroudy, M. Puar, T.-M. Chan, M. Chu, *J. Antibiot.* **2007**, 60, 524-528.

- [14] a) V. V. Gromak, V. G. Avakyan, O. F. Lakhvich, *Appl. Spectrosc.* **2000**, *67*, 205-215; b) M. J. Nolte, P. S. Steyn, P. L. Wessels, *Perkin Trans. 1* **1980**, 1057-1065; c) P. S. Steyn, P. L. Wessels, *Tetrahedron Lett.* **1978**, *19*, 4707-4710.
- [15] N. A. Imamura, K.; Sano, H., *J. Antibiot.* **1994**, *47*, 257-261.
- [16] R. N. Lacey, *J. Chem. Soc. (Resumed)* **1954**, 850-854.
- [17] a) L. T. Burke, D. J. Dixon, S. V. Ley, F. Rodriguez, *Org. Biomol. Chem.* **2005**, *3*, 274-280; b) S. V. Ley, S. C. Smith, P. R. Woodward, *Tetrahedron Lett.* **1988**, *29*, 5829-5832; c) S. V. Ley, P. R. Woodward, *Tetrahedron Lett.* **1987**, *28*, 3019-3020.
- [18] a) J. V. Berkley, J. Markopoulos, O. Markopoulou, *Perkin Trans. 2* **1994**, 1271-1274; b) A. Detsi, M. Micha-Screttas, O. Igglessi-Markopoulou, *Perkin Trans. 1* **1998**, 2443-2450; c) M. Petroligi, O. Igglessi-Markopoulou, *Perkin Trans. 1* **1997**, 3543-3548.
- [19] P. Jouin, B. Castro, D. Nisato, *Perkin Trans. 1* **1987**, 1177-1182.
- [20] R. Schobert, M. Dietrich, G. Mullen, J.-M. Urbina-Gonzalez, *Synthesis* **2006**, *2006*, 3902-3914.
- [21] a) R. Schobert, C. Jagusch, *Tetrahedron* **2005**, *61*, 2301-2307; b) R. Schobert, C. Jagusch, C. Melanophy, G. Mullen, *Org. Biomol. Chem.* **2004**, *2*, 3524-3529.
- [22] R. C. F. Jones, M. J. Begley, G. E. Peterson, S. Sumaria, *Perkin Trans. 1* **1990**, 1959-1968.
- [23] K. Hori, M. Arai, K. Nomura, E. Yoshii, *Chem. Pharm. Bull.* **1987**, *35*, 4368-4371.
- [24] a) T. Sengoku, Y. Nagae, Y. Ujihara, M. Takahashi, H. Yoda, *J. Org. Chem.* **2012**, *77*, 4391-4401; b) T. Sengoku, J. Wierzejska, M. Takahashi, H. Yoda, *Synlett* **2010**, *2010*, 2944-2946.
- [25] A. Schlenk, R. Diestel, F. Sasse, R. Schobert, *Chem. Eur. J.* **2010**, *16*, 2599-2604.
- [26] a) R. C. F. Jones, J. M. Patience, *Perkin Trans. 1* **1990**, 2350-2351; b) R. C. F. Jones, G. E. Peterson, *Tetrahedron Lett.* **1983**, *24*, 4751-4754.
- [27] K. K. Jomon, Y.; Ajisaka, M.; Sakai, H., *J. Antibiot.* **1972**, *25*, 271-280.

- [28] a) Y. Hashidoko, T. Nakayama, Y. Homma, S. Tahara, *Tetrahedron Lett.* **1999**, *40*, 2957-2960; b) F. Yu, K. Zaleta-Rivera, X. Zhu, J. Huffman, J. C. Millet, S. D. Harris, G. Yuen, X.-C. Li, L. Du, *Antimicrob. Agents Chemother.* **2007**, *51*, 64-72; c) R. Lacret, D. Oves-Costales, C. Gómez, C. Díaz, M. de la Cruz, I. Pérez-Victoria, F. Vicente, O. Genilloud, F. Reyes, *Mar. Drugs* **2015**, *13*, 128; d) M. Jakobi, G. Winkelmann, D. Kaiser, C. Kempter, G. Jung, G. Berg, H. Bahl, *J. Antibiot.* **1996**, *49*, 1101-1104; e) S. A. Aizawa, H.; Satomi, T.; Nagatsu, T.; Taguchi, R.; Seino, A., *J. Antibiot.* **1979**, *32*, 193-196; f) S. Cao, J. A. V. Blodgett, J. Clardy, *Org. Lett.* **2010**, *12*, 4652-4654; g) H.-L. Yu, S.-H. Jiang, X.-L. Bu, J.-H. Wang, J.-Y. Weng, X.-M. Yang, K.-Y. He, Z.-G. Zhang, P. Ao, J. Xu, M.-J. Xu, *Sci. Rep.* **2017**, *7*, 40689; h) M. H. Bertasso, M.; Zeeck, A.; Stackebrandt, E.; Beil, W.; Fiedler, H.-P., *J. Antibiot.* **2003**, *56*, 364-371; i) J. A. V. Blodgett, D.-C. Oh, S. Cao, C. R. Currie, R. Kolter, J. Clardy, *Proc. Natl. Acad. Sci.* **2010**, *107*, 11692-11697; j) K. Kyeremeh, K. Acquah, A. Sazak, W. Houssen, J. Tabudravu, H. Deng, M. Jaspars, *Mar. Drugs* **2014**, *12*, 999; k) L. Xu, P. Wu, S. J. Wright, L. Du, X. Wei, *J. Nat. Prod.* **2015**, *78*, 1841-1847; l) Y. Ding, Y. Li, Z. Li, J. Zhang, C. Lu, H. Wang, Y. Shen, L. Du, *Biochim. Biophys. Acta* **2016**, *1860*, 2097-2106; m) H. Shigemori, M. A. Bae, K. Yazawa, T. Sasaki, J. Kobayashi, *J. Org. Chem.* **1992**, *57*, 4317-4320; n) Y. Luo, H. Huang, J. Liang, M. Wang, L. Lu, Z. Shao, R. E. Cobb, H. Zhao, *Nat. Commun.* **2013**, *4*, 2894; o) S. Saha, W. Zhang, G. Zhang, Y. Zhu, Y. Chen, W. Liu, C. Yuan, Q. Zhang, H. Zhang, L. Zhang, W. Zhang, C. Zhang, *Chem. Sci.* **2017**, *8*, 1607-1612; p) M.-A. Bae, K. Yamada, Y. Ijuin, T. Tsuji, K. Yazawa, D. Uemura, *Heterocycl. Commun.*, Vol. 2, **1996**, p. 315; q) Y. Li, J. Huffman, Y. Li, L. Du, Y. Shen, *Med. Chem. Comm.* **2012**, *3*, 982-986.
- [29] a) R. J. Capon, C. Skene, E. Lacey, J. H. Gill, D. Wadsworth, T. Friedel, *J. Nat. Prod.* **1999**, *62*, 1256-1259; b) S. Kanazawa, N. Fusetani, S. Matsunaga, *Tetrahedron Lett.* **1993**, *34*, 1065-1068.
- [30] a) S. Ito, Y. Hirata, *Tetrahedron Lett.* **1972**, *13*, 1181-1184; b) S. Ito, Y. Hirata, *Bull. Chem. Soc. Jpn* **1977**, *50*, 1813-1820.
- [31] T. H. Nakayama, Y.; Hashidoko, Y.; Mizutani, J.; Tahara, S., *Appl. Environ. Microbiol.* **1999**, *65*, 4334-4339.

- [32] S. Bundesamt, *Fachserie 12* **2015**, Reihe 4, 3.
- [33] R. Koch-Institut, *Bericht zum Krebsgeschehen in Deutschland*, **2016**.
- [34] R. Popescu, E. H. Heiss, F. Ferk, A. Peschel, S. Knasmueller, V. M. Dirsch, G. Krupitza, B. Kopp, *Mutat. Res.* **2011**, 709–710, 60-66.
- [35] P. Pozzatti, É. S. Loreto, D. A. Nunes Mario, L. Rossato, J. M. Santurio, S. H. Alves, *J. Mycol. Med.* **2010**, 20, 185-189.
- [36] S. Li, C. C. Jochum, F. Yu, K. Zaleta-Rivera, L. Du, S. D. Harris, G. Y. Yuen, *Phytopathology* **2008**, 98, 695-701.
- [37] a) S. Li, A. M. Calvo, G. Y. Yuen, L. Du, S. D. Harris, *J. Eukaryot. Microbiol.* **2009**, 56, 182-187; b) S. Li, L. Du, G. Yuen, S. D. Harris, *Mol. Biol. Cell* **2006**, 17, 1218-1227.
- [38] Y. Ding, Z. Li, Y. Li, C. Lu, H. Wang, Y. Shen, L. Du, *RSC Advances* **2016**, 6, 30895-30904.
- [39] P. Gastmeier, G. Fätkenheuer, *Dtsch Arztebl International* **2015**, 112, A-674.
- [40] T. Luo, B. L. Fredericksen, K. Hasumi, A. Endo, J. V. Garcia, *J. Virol.* **2001**, 75, 2488-2492.
- [41] K. Hasumi, C. Shinohara, S. Naganuma, A. Endo, *Eur. J. Biochem.* **1992**, 205, 841-846.
- [42] J. Antosch, F. Schaefers, T. A. M. Gulder, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2014**, 53, 3011-3014.
- [43] a) Y. Han, Y. Wang, S. Tombosa, S. Wright, J. Huffman, G. Yuen, G. Qian, F. Liu, Y. Shen, L. Du, *Appl. Microbiol. Biotechnol.* **2015**, 99, 801-811; b) Y. Li, H. Chen, Y. Ding, Y. Xie, H. Wang, R. L. Cerny, Y. Shen, L. Du, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2014**, 53, 7524-7530; c) L. Lou, H. Chen, R. L. Cerny, Y. Li, Y. Shen, L. Du, *Biochemistry* **2012**, 51, 4-6; d) L. Lou, G. Qian, Y. Xie, J. Hang, H. Chen, K. Zaleta-Rivera, Y. Li, Y. Shen, P. H. Dussault, F. Liu, L. Du, *J. Am. Chem. Soc.* **2011**, 133, 643-645.
- [44] C. Greunke, J. Antosch, T. A. M. Gulder, *Chem. Commun.* **2015**, 51, 5334-5336.
- [45] a) W. R. Roush, C. K. Wada, *J. Am. Chem. Soc.* **1994**, 116, 2151-2152; b) C. Greunke, A. Glöckle, J. Antosch, T. A. M. Gulder, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2017**,

- 56, 4351-4355; c) R. K. Boeckman, C. H. Weidner, R. B. Perni, J. J. Napier, *J. Am. Chem. Soc.* **1989**, *111*, 8036-8037; d) L. A. Paquette, D. Macdonald, L. G. Anderson, J. Wright, *J. Am. Chem. Soc.* **1989**, *111*, 8037-8039.
- [46] a) N. Cramer, M. Buchweitz, S. Laschat, W. Frey, A. Baro, D. Mathieu, C. Richter, H. Schwalbe, *Chem. Eur. J.* **2006**, *12*, 2488-2503; b) A. C. Hart, A. J. Phillips, *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 1094-1095.
- [47] J. A. Henderson, A. J. Phillips, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2008**, *47*, 8499-8501.
- [48] R. K. Boeckman, J. J. Napier, E. W. Thomas, R. I. Sato, *J. Org. Chem.* **1983**, *48*, 4152-4154.
- [49] a) W. Barth, L. A. Paquette, *J. Org. Chem.* **1985**, *50*, 2438-2443; b) L. A. Paquette, K. S. Learn, *J. Am. Chem. Soc.* **1986**, *108*, 7873-7875; c) L. A. Paquette, K. S. Learn, J. L. Romine, H. S. Lin, *J. Am. Chem. Soc.* **1988**, *110*, 879-890.
- [50] L. A. Paquette, J. L. Romine, H. S. Lin, J. Wright, *J. Am. Chem. Soc.* **1990**, *112*, 9284-9292.
- [51] L. A. Paquette, D. Macdonald, L. G. Anderson, *J. Am. Chem. Soc.* **1990**, *112*, 9292-9299.
- [52] A. J. Phillips, A. C. Hart, J. A. Henderson, *Tetrahedron Lett.* **2006**, *47*, 3743-3745.
- [53] I. Loke, G. Bentzinger, J. Holz, A. Raja, A. Bhasin, F. Sasse, A. Kohn, R. Schobert, S. Laschat, *Org. Biomol. Chem.* **2016**, *14*, 884-894.
- [54] C. Kuroda, S. Shimizu, J. Y. Satoh, *Perkin Trans. I* **1990**, 519-524.
- [55] M. Hosseini, H. Kringelum, A. Murray, J. E. Tønder, *Org. Lett.* **2006**, *8*, 2103-2106.
- [56] C. A. Vanderwerf, L. V. Lemmerman, *Org. Synth. Coll.* **1955**, *3*, 44.
- [57] H. Häuser, *Vol. 0 377 850 B1*, SCHERING AKTIENGESELLSCHAFT, **1995**.
- [58] a) O. Isler, H. Gutmann, M. Montavon, R. Rüegg, G. Ryser, P. Zeller, *Helv. Chim. Acta* **1957**, *40*, 1242-1249; b) H. J. Bestmann, D. Sandmeier, *Angew. Chem. Int. Ed. in English* **1975**, *14*, 634-634; c) R. Schobert, *Org. Synth.* **2005**, *82*, 140.

- [59] S. J. Milner, A. Seve, A. M. Snelling, G. H. Thomas, K. G. Kerr, A. Routledge, A.-K. Duhme-Klair, *Org. Biomol. Chem.* **2013**, *11*, 3461-3468.
- [60] E. F. Evans, N. J. Lewis, I. Kapfer, G. Macdonald, R. J. K. Taylor, *Synth. Commun.* **1997**, *27*, 1819-1825.
- [61] C. M. Stevens, R. Watanabe, *J. Am. Chem. Soc.* **1950**, *72*, 725-727.
- [62] L. J. Cruz, N. G. Beteta, A. Ewenson, F. Albericio, *Org. Process. Res. Dev.* **2004**, *8*, 920-924.
- [63] a) H. Kunz, C. Unverzagt, *Angew. Chem.* **1984**, *96*, 426-427; b) H. Kunz, C. Unverzagt, *Angew. Chem. Int. Ed. in English* **1984**, *23*, 436-437.
- [64] R. H. Szumigala Jr, E. Onofiok, S. Karady, J. D. Armstrong Iii, R. A. Miller, *Tetrahedron Lett.* **2005**, *46*, 4403-4405.
- [65] U. Jacquemard, V. Bénéteau, M. Lefoix, S. Routier, J.-Y. Mérour, G. Coudert, *Tetrahedron* **2004**, *60*, 10039-10047.
- [66] V. Cannata, V. Merli, S. Saguatti, P.F.C. Italiana S.r.l, **1999**.
- [67] W. H. Dent, W. R. Erickson, S. C. Fields, M. H. Parker, E. G. Tromiczak, *Org. Lett.* **2002**, *4*, 1249-1251.
- [68] a) H. J. Bestmann, T. G. Fürst, A. Schier, *Angew. Chem. Int. Ed. in English* **1993**, *32*, 1746-1747; b) H. J. Bestmann, M. Schmidt, R. Schobert, *Synthesis* **1988**, *1988*, 49-53; c) H. J. Bestmann, G. Schmid, D. Sandmeier, L. Kisielowski, *Angew. Chem.* **1977**, *89*, 275-276.
- [69] a) K. Ando, *J. Org. Chem.* **1998**, *63*, 8411-8416; b) K. Ando, *Tetrahedron Lett.* **1995**, *36*, 4105-4108; c) K. Ando, *J. Org. Chem.* **1997**, *62*, 1934-1939; d) K. Ando, *J. Org. Chem.* **1999**, *64*, 8406-8408.
- [70] L. A. Carpino, A. El-Faham, F. Albericio, *J. Org. Chem.* **1995**, *60*, 3561-3564.
- [71] T. Ankner, T. Norberg, J. Kihlberg, *Eur. J. Org. Chem.* **2015**, *2015*, 3767-3770.
- [72] a) B. M. Syed, T. Gustafsson, J. Kihlberg, *Tetrahedron* **2004**, *60*, 5571-5575; b) B. Johnson, R. Steadman, K. D. Patefield, J. J. Bunker, A. L. Atkin, P. Dussault, *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2011**, *21*, 2351-2353.

- [73] K. C. Nicolaou, J. J. Liu, C. K. Hwang, W. M. Dai, R. K. Guy, *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* **1992**, 1118-1120.
- [74] H. Morimoto, R. Fujiwara, Y. Shimizu, K. Morisaki, T. Ohshima, *Org. Lett.* **2014**, *16*, 2018-2021.
- [75] D. T. Nguyen, D. C. Lenstra, J. Mecinovic, *RSC Advances* **2015**, *5*, 77658-77661.
- [76] P. Kumar, D. R. Jain, *Tetrahedron* **2015**, *71*, 3378-3384.
- [77] P. A. Grieco, M. Nishizawa, T. Oguri, S. D. Burke, N. Marinovic, *J. Am. Chem. Soc.* **1977**, *99*, 5773-5780.
- [78] J. Sun, Y. Dong, L. Cao, X. Wang, S. Wang, Y. Hu, *J. Org. Chem.* **2004**, *69*, 8932-8934.
- [79] R. Sterzycki, *Synthesis* **1979**, *1979*, 724-725.
- [80] J. H. Babler, N. C. Malek, M. J. Coghlan, *J. Org. Chem.* **1978**, *43*, 1821-1823.
- [81] K. F. Burri, R. A. Cardone, W. Y. Chen, P. Rosen, *J. Am. Chem. Soc.* **1978**, *100*, 7069-7071.
- [82] L. G. Quan, J. K. Cha, *Synlett* **2001**, *2001*, 1925-1926.
- [83] a) D. E. DeMong, R. M. Williams, *Tetrahedron Lett.* **2001**, *42*, 183-185; b) S. K. Pandey, P. Kumar, *Tetrahedron Lett.* **2006**, *47*, 4167-4169.
- [84] H. S. Tae, T. B. Sundberg, T. K. Neklesa, D. J. Noblin, J. L. Gustafson, A. G. Roth, K. Raina, C. M. Crews, *Chem. Bio. Chem.* **2012**, *13*, 538-541.
- [85] F. Rechenmacher, S. Neubauer, J. Polleux, C. Mas-Moruno, M. De Simone, E. A. Cavalcanti-Adam, J. P. Spatz, R. Fässler, H. Kessler, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2013**, *52*, 1572-1575.
- [86] F. Gillsch, *Bachelorarbeit, Universität Bayreuth*, **2016**.
- [87] M. Winterer, mündliche Mitteilung, **2014**.
- [88] H. E. Gottlieb, V. Kotlyar, A. Nudelman, *J. Org. Chem.* **1997**, *62*, 7512-7515.
- [89] G. Wittig, M. Schlosser, *Chem. Ber.* **1961**, *94*, 1373-1383.

- [90] L. Espelt, T. Parella, J. Bujons, C. Solans, J. Joglar, A. Delgado, P. Clapés, *Chem. Eur. J.* **2003**, 9, 4887-4899.

Danksagung

Besonderer Dank geht natürlich an Prof. Dr. Rainer Schobert für die Möglichkeit, an seinem Lehrstuhl zu arbeiten und die Bereitstellung des anspruchsvollen Themas. Danke, dass Sie trotz Ihres vollen Terminkalenders immer ein offenes Ohr für mich hatten und bereit waren, den oft komplexen Sachverhalt und die aufgekommenen Probleme und Kuriositäten mit mir zu diskutieren!

Danke auch an Prof. Dr. Sabine Laschat und ihren gesamten Arbeitskreis der Universität Stuttgart! Besonders für die schönen Ausflüge, spannenden Gespräche und die liebe Aufnahme! Lieben Dank dabei vor allem an Moritz Sinast, für den guten Austausch miteinander und noch viel Erfolg bei Deiner Synthese!

Dr. Ulrike Lacher danke ich für den interessanten Einblick in die GC-Analytik, ihre stete Hilfsbereitschaft bei dringenden Messungen und analytischen Problemen, sowie das Messen der zahlreichen Massen. Danke, dass Sie auch stets zur Stelle waren, wenn das 500er NMR nicht so wollte, wie ich! Danke dabei auch an Kerstin Hannemann für die vielen NMR-Messungen!

Ich danke unserer Sekretärin Silvia Kastner, für die netten Gespräche, ihre Zuverlässigkeit und die Bereitstellung von allerhand Büromaterial. Großer Dank geht auch an unsere gute Seele Dr. Thomas Schmalz! Danke, dass man immer mit jedem Anliegen zu Dir kommen kann und für die Freibiere für arme Doktoranden! Danke auch an Dr. Claus Hölzel für die IT-Betreuung und André Wetzler für die Unterstützung im Rahmen des Grundpraktikums und bei der Entsorgung der Laborabfälle.

Ich danke Dr. Markus Winterer für seine geleistete Vorarbeit auf diesem Thema.

Herzlich danken möchte ich meinen Laborkollegen Tobias Rehm und Dr. Bernhard Biersack für die angenehme Arbeitsatmosphäre. Besonderer Dank gilt auch meiner Kollegin Anja Wunder für das gegenseitige Aufbauen und Rückenstärken! Danke, dass ich immer zu Dir kommen konnte! Bleib so lieb, wie Du bist!

Auch allen meinen anderen Kollegen und unseren Mastern danke ich für die schöne Zeit mit allen Höhen und Tiefen! In diesem Rahmen geht ein großes Dankeschön an: Alexander Bär, Sebastian Bruckner, Juliane Gaß, Madeleine Gold, Dr. Robert Haase,

Dr. David Linder, Kevin Lovmo, Markus Petermichl, Matthias Rothmund, Dr. René Schmidt, Florian Schmitt, Mathias Schwedes, Kevin Soliga, Marie Weise, Dr. Matthias Göhl, Dr. Marina Harras, Dr. Karl Kempf und seiner Frau Oxana, Dr. Anders Kroscky, Dr. Sebastian Loscher, Dr. Katharina Mahal, Dr. Julienne Münzner, Dr. Michael Ostermeier und Dr. Cornelia Spörlein-Güttler. Danke, dass Ihr mir immer mit Rat und Tat zur Seite standet!

Ich bedanke mich bei all meinen Mitarbeiterpraktikanten und dabei besonders bei Franziska Gillsch, die bei mir ihre Bachelorarbeit gemacht hat!

Ich danke außerdem dem Lehrstuhl BOC für die Spende der Festphasenreaktoren!

Natürlich muss ich mich vor allem bei meiner ganzen Familie für ihren sowohl mentalen als auch finanziellen Rückhalt bedanken! Besonderer Dank geht dabei an meine Eltern Eveline und Ludwig dafür, dass sie mich immer unterstützt und mir Mut zugesprochen haben, wenn die Selbstzweifel groß waren! Ohne Euch hätte ich es ganz bestimmt nicht so weit geschafft und dafür danke ich Euch ganz herzlich!

Last but not least bedanke ich mich bei meinen Freunden für ihre Unterstützung. Dabei gebührt ein besonders großer Dank Ira für ihre nicht enden wollende Geduld, den Zuspruch und die Ablenkung vom Alltag. Simone danke ich herzlich für die vielen Krisengespräche beim Mittagessen, den fachlichen Austausch und den gemeinsamen Besuch der vielen Festivals! Außerdem danke ich Kiti, Philip, Martin und Stefan für die schöne Zeit!

(Eidesstattliche) Versicherungen und Erklärungen

(§ 8 Satz 2 Nr. 3 PromO Fakultät)

Hiermit versichere ich eidesstattlich, dass ich die Arbeit selbständig verfasst und keine anderen als die von mir angegebenen Quellen und Hilfsmittel benutzt habe (vgl. Art. 64 Abs 1 Satz 6 BayHSchG).

(§ 8 Satz 2 Nr. 3 PromO Fakultät)

Hiermit erkläre ich, dass ich die Dissertation nicht bereits zur Erlangung eines akademischen Grades eingereicht habe und dass ich nicht bereits diese oder eine gleichartige Doktorprüfung endgültig nicht bestanden habe.

(§ 8 Satz 2 Nr. 4 PromO Fakultät)

Hiermit erkläre ich, dass ich Hilfe von gewerblichen Promotionsberatern bzw. –vermittlern oder ähnlichen Dienstleistern weder bisher in Anspruch genommen habe noch künftig in Anspruch nehmen werde.

(§ 8 Satz 2 Nr. 7 PromO Fakultät)

Hiermit erkläre ich mein Einverständnis, dass die elektronische Fassung der Dissertation unter Wahrung meiner Urheberrechte und des Datenschutzes einer gesonderten Überprüfung unterzogen werden kann.

(§ 8 Satz 2 Nr. 8 PromO Fakultät)

Hiermit erkläre ich mein Einverständnis, dass bei Verdacht wissenschaftlichen Fehlverhaltens Ermittlungen durch universitätsinterne Organe der wissenschaftlichen Selbstkontrolle stattfinden können.

.....

Ort, Datum, Unterschrift

